Controle da Tuberculose

uma proposta de integração ensino-serviço

Controle da Tuberculose

uma proposta de integração ensino-serviço

Maria José Procópio
Organizadora

6ª edição – 2008
7ª edição revista e ampliada – 2014

EDITORA ASSISTENTE DA COEDIÇÃO
Christiane Abbade

ASSESSORIA PEDAGÓGICA
Sheila Torres Nunes

SUPERVISÃO EDITORIAL
Maria Leonor de M. S. Leal

REVISÃO METODOLÓGICA
Sheila Torres Nunes

REVISÃO TÉCNICA
Ana Lourdes da Costa Rocha – Centro de Referência Prof. Hélio Fraga-RJ (CRPHF)
José do Vale Feitosa – Centro de Referência Prof. Hélio Fraga-RJ (CRPHF)
Maria José Procópio – Centro de Referência Prof. Hélio Fraga-RJ (CRPHF)
Otávio Maia Porto – Centro de Referência Prof. Hélio Fraga-RJ (CRPHF)

REVISÃO E NORMALIZAÇÃO
Christiane Abbade
Maria Auxiliadora Nogueira
Selma Monteiro Correia

PROJETO GRÁFICO
Eduardo Morcillo
Jonathas Scott

CAPA
Eduardo Morcillo

"Tratamento da Tuberculose", de Poty Lazarotto, 1957. Óleo sobre madeira de 2,30 m x 10 m fotografado por Augusto César Duarte

Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga

EDITORAÇÃO ELETRÔNICA E TRATAMENTO DE IMAGEM
Quattri Design

Catalogação na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

P963c Procópio, Maria José (Org.)

Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. / organizado por Maria José Procópio. — Rio de Janeiro: EAD/ENSP, 2014.

344 p.

ISBN: 978-85-61445-92-8

1. Tuberculose - prevenção & controle. 2. Serviços de Integração Docente--Assistencial. 3. Educação a Distância. I. Título.

CDD – 616.995

2014
Editora Fiocruz

Avenida Brasil, 4036 – Sala 112
Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
CEP: 21041-210
Tels.: (21) 3882-9039 ou 3882-9041
Telefax: (21) 3882-9006
www.fiocruz.br/editora

Educação a Distância da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Prédio Professor Joaquim Alberto Cardoso de Melo
Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
CEP: 21041-210
www.ead.fiocruz.br

Febre, hemoptise, dispneia e suores noturnos.
A vida inteira que podia ter sido e que não foi.
....
– Então, doutor, não é possível tentar o pneumotórax?
– Não. A única coisa a fazer é tocar um tango argentino.

Manuel Bandeira

Autores

Ana Lourdes da Costa Rocha
Enfermeira; especialista em gestão de unidade básica de saúde do SUS; pneumologia sanitária da Ensp/Fiocruz; professora da UGF; enfermeira do MS e da prefeitura do Rio de Janeiro.

Angela Maria Werneck Barreto
Médica; mestre em microbiologia e imunologia pela UFRJ; chefe do Laboratório de Referência Nacional em Tuberculose do CRPHF/MS.

Carlos Eduardo Gouvêa Basilia
Psicólogo; ativista social do Instituto Brasileiro de Inovações em Saúde Social (IBISS); cofundador e membro do Fórum Estadual das ONGs na Luta contra a Tuberculose no Rio de Janeiro; coordenador do Observatório Tuberculose Brasil/Ensp.

Carlos Eduardo Dias Campos
Biólogo; especialista em microbiologia pelo Sobeu; responsável pelo Setor de Identificação de Micobactérias do Laboratório de Referência Nacional em Tuberculose e outras micobacterioses do CRPHF/Ensp/Fiocruz.

Caroline Silveira S. Cyriaco
Enfermeira; especialista em pneumologia sanitária pela Ensp/Fiocruz; mestre em clínica médica pela UFRJ; assessora técnica do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) de Angola (2009) e do PNCT do Brasil (2011 a 2013); chefe do setor de ensino do CRPHF/Ensp.

Clemax Couto Sant'Anna
Médico; doutor em doenças infecciosas e parasitárias pela UFRJ; professor associado da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Cristina Alvim Castello Branco (Kiki)
Pedagoga; especialista em supervisão e administração educacional pela Unicamp; técnica do Fundo Global Tuberculose – Brasil; consultora em prevenção às DST/Aids, em organismos governamentais e não governamentais há 14 anos.

Domênico Capone
Médico; doutor em medicina pela UFRJ; mestre em medicina (pneumologia e tisiologia) pela UFRJ; médico radiologista do HUCFF/UFRJ; professor adjunto de pneumologia e coordenador da graduação da disciplina de pneumologia da FCM/UERJ; professor de pneumologia da UGF.

Eduardo Pamplona Bethlem
Médico; livre-docente em pneumologia da Unirio; doutor em pneumologia pela EPM/Unifesp; mestre em pneumologia pelo IDT/UFRJ; especialista em pneumologia AMB, CFM, Unirio, SBPT; professor associado I de pneumologia da Unirio; professor assistente de pneumologia da UGF; médico pneumologista da APS/SES-RJ.

Fátima Cristina Onofre Fandinho Montes
Bióloga; doutora em ciências (microbiologia) pela UFRJ; chefe do Laboratório de Referência Nacional em Tuberculose e outras micobacterioses do CRPHF/Ensp/Fiocruz.

Fátima Moreira Martins
Farmacêutica bioquímica; mestre em ciências biológicas (microbiologia) pela UFRJ; gerente técnica do Laboratório de Referência Nacional em Tuberculose do CRPHF/MS.

Germano Gerhardt Filho
Médico; presidente da Fundação Ataulpho de Paiva (FAP).

Gilmário Teixeira Mourão
Médico; professor titular de patologia geral da Faculdade de Medicina da UFC (aposentado); assessor do CRPHF/MS.

Hisbello da Silva Campos
Médico; doutor em pneumologia pela UFRJ; médico do CRPHF/MS.

Hugo Carlos Pedroso
Enfermeiro sanitarista; especialista em pneumologia; sanitarista pela Ensp/Fiocruz; especialista em gestão em serviço de saúde pela Fepar; especialista em saúde do trabalhador pela PUC-PR; membro da Comissão de Reabilitação da UFPR; técnico da Vigilância Epidemiológica da Saúde do Trabalhador pela SMS de Curitiba.

Jesus Pais Ramos
Biólogo; doutor em ciências (genética) pela UFRJ; chefe do serviço de ensino e pesquisa do CRPHF/Ensp/Fiocruz.

Jorge Alexandre Sandes Milagres
Médico; especialista em pneumologia e endoscopia respiratória pela Faculdade de Medicina de Estrasburgo-França; chefe do Serviço de Pneumologia; coordenador do Programa de Controle da Tuberculose do Hospital Municipal Raphael de Paula Souza; coordenador técnico do POA 3 e 4 do Projeto Fundo Global Tuberculose – Brasil.

Jorge Luiz da Rocha
Médico; mestre na área de clínica médica da Faculdade de Medicina da UFRJ; especialista em pneumologia e tisiologia; pneumologista da Policlínica Newton Bethlem (SMS-RJ) e do Hospital Estadual Santa Maria (SES-RJ); consultor do Projeto MSH.

José do Vale Pinheiro Feitosa
Médico; mestre em doenças infecciosas e parasitárias pela UFRJ; diretor adjunto da DIDES/ANS; médico da Funasa.

Lidismar Pereira da Silva
Enfermeira; especialista em educação profissional na área de saúde: enfermagem e pneumologia sanitária pela Ensp/Fiocruz; habilitada em saúde pública pela Escola de Enfermagem Luiza de Marillac; enfermeira do Ambulatório de Pesquisa do CRPHF/MS.

Luiz Carlos Corrêa da Silva
Médico pneumologista; mestre em saúde pública pela Ensp/Fiocruz; responsável pelo Laboratório de Fisiopatologia Respiratória e Poluição do CRPHF (SVS-MS).

Luiz Roberto Ribeiro Castello Branco
Médico; doutor em imunologia clínica pela Universidade de Londres; diretor científico da FAP; chefe do Laboratório de Imunologia Clínica do IOC/Fiocruz; membro do Comitê de Vacinas BCG da OMS.

Lya Leyla Amaral de Menezes
Enfermeira habilitada em saúde pública pela UGF; especialista em pneumologia sanitária da Ensp/Fiocruz; técnica do Setor de Informação e Análise do CRPHF/MS; coordenadora do Curso de Formação de Multiplicadores na aplicação e leitura da prova tuberculínica.

Margareth Pretti Dalcolmo
Médica; doutora em medicina pela USP; pneumologista do Ambulatório do CRHF/Fiocruz; professora adjunta da pós-graduação da PUC-RJ.

Maria das Graças Rodrigues de Oliveira
Médica; especialista em pediatria, com área de atuação em pneumologia pediátrica; membro da unidade de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG; especialista em saúde pública; coordenadora do Programa de Controle da Tuberculose da SMS/BH.

Maria José Procópio (Organizadora)
Médica; especialista em pediatria pelo HSE/RJ; especialista em psicanálise pela USU/RJ; especialista em pneumologia sanitária pela Ensp/Fiocruz; chefe do Serviço de Ensino e Pesquisa do CRPHF/SVS/MS.

Maria Rosalha Teixeira Mota
Enfermeira sanitarista; mestre em saúde pública pela Faculdade de Medicina da UFCE; especialista em pneumologia sanitária do CRPHF; especialista em saúde pública pela Ensp/Fiocruz; enfermeira da Assessoria de Planejamento da Funasa/CE; enfermeira assistencial do Instituto Dr. José Frota do município de Fortaleza.

Marneili Pereira Martins
Enfermeira; especialista em pneumologia sanitária pela Ensp/Fiocruz; sanitarista da Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro; coordenadora estadual do Curso de Formação de Multiplicadores na Técnica de Aplicação e Leitura da Prova Tuberculínica.

Miguel Aiub Hijjar
Médico; mestre em doenças infecciosas e parasitárias pela UFRJ; médico do CRPHF/MS.

Otávio Maia Porto
Médico; especialista em gestão hospitalar pela Ensp/Fiocruz; coordenador do CRPHF/MS.

Paulo César de Souza Caldas
Biólogo; especialista em microbiologia pela Sobeu; responsável pelo Setor de Diagnóstico Molecular do Laboratório de Referência Nacional em Tuberculose do CRPHF/MS.

Paulo Redner
Biólogo; doutor em ciências (biofísica) pela UFRJ; pesquisador do CRPHF/Ensp/Fiocruz e professor substituto do Departamento de Genética/UERJ.

Paulo Renato Zuquim Antas
Biólogo e professor; pós-doutorado pelo Vanderbilt University Medical Center – EUA; doutor e mestre em imunologia pelo IOC/Fiocruz; pesquisador assistente do Laboratório de Imunologia Clínica do IOC.

Roberto Pereira
Psicólogo, coordenador geral do Centro de Educação Sexual (Cedus), cofundador e membro da Secretaria Executiva do Fórum de ONGs na Luta Contra a Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro e membro da Comissão Estadual de Aids e Tuberculose – SES-RJ.

Teca Calcagno Galvão
Graduada em biologia e química; doutora em bioquímica (Universidade de Cambridge) e pesquisadora do CRPHF/Ensp/Fiocruz.

Waldir Teixeira do Prado
Médico; pós-graduação em tisiologia clínica e sanitária, em 1966, pela FEESP e Ensp (MS/RJ); ex-professor do Departamento de Clínica Médica da FMUFMG (pneumologia); especialista em tisiologia pelo CRMEMG.

Walkíria Pereira Pinto
Médica; doutora em doenças infecciosas e parasitárias pela USP; professora assistente; doutora do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP; infectologista da SES-SP.

Colaboradores

Alexandre Rafael de Freitas – CRPHF/Ensp

Bianca Porphirio da Costa – CRPHF/Ensp

Fernanda Mello – UFRJ

Ilca Ferreira da Silva – CRPHF/Ensp

Luciana Distácio de Carvalho – CRPHF/Ensp

Martha Góes Fernandes – CRPHF/Ensp

Nicole Victor Ferreira – CRPHF/ Ensp

Renata Cristina Campos Reis Matta – CRPHF/Ensp

Simone de Souza Lino – CRPHF/Ensp

Sonia Regina Pinto de Abreu – CRPHF/Ensp

Vergínia Lemos dos Santos – CRPHF/Ensp

Sumário

Foto do prédio do Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, criado em 1927, na Bahia. Acervo: Casa de Oswaldo Cruz.

Prefácio

Ao publicar a 7ª edição do livro *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*, 27 anos depois de seu lançamento, estamos convictos de termos participado, com numerosos profissionais da área da saúde no Brasil, de um projeto de sucesso.

Constatamos a correta convicção, identificada em 1987, da necessidade de aproximação e integração entre o ensino acadêmico e os tradicionalmente realizados para capacitar profissionais dos serviços de saúde, carentes de uma formação adequada para a realidade, na qual a tuberculose sempre se constituiu em importante problema.

Desde a 1ª edição houve o cuidado de fornecer aos docentes material didático complementar. Inicialmente, este material consistia em um conjunto de slides e descrições adicionais em vídeo – isso quando a informática ainda dava seus primeiros passos. A 5ª edição foi acompanhada de CD-ROM que, além do próprio livro em versão eletrônica, contemplou propostas de currículo, roteiros de discussão e material audiovisual composto de filme e um conjunto de projeções e imagens radiográficas que têm servido de suporte a muitas apresentações em todo o país.

O conteúdo inovador era resultado das diretrizes do SUS e da Reforma Sanitária então em curso. Nos anos 1980, testemunhamos a integração que se antecipava historicamente ao SUS ao priorizar, na atenção básica, um tratamento padronizado de alta eficácia e a universalização de acesso, com a descentralização progressiva da gestão dos programas de tuberculose estaduais para os municípios. Isso resultou na redução dos indicadores de morbidade e mortalidade até o limite da introdução da

epidemia provocada pelo HIV e de determinantes sociais e econômicos, ainda não vencidos, em importantes segmentos da população brasileira.

As quatro primeiras edições foram realizadas em parceria com a Campanha Nacional Contra a Tuberculose/Ministério da Saúde e do Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde (Nutes/UFRJ). Desde o início da década de 1990, todas as edições foram coordenadas pelo Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Com uma tiragem esgotada de 22 mil exemplares, a 5ª edição teve a parceria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e contou com a participação de cerca de 60 especialistas, entre autores e colaboradores, tanto das universidades quanto dos serviços de saúde.

A 6ª edição foi publicada em 2008 e teve como estratégia implementar e qualificar a descentralização e a municipalização das ações de controle da tuberculose. Portanto, desenvolveu-se como uma proposta de educação a distância, de qualidade, em controle e assistência à tuberculose para profissionais da saúde de nível superior que trabalhassem na assistência da doença em todo o Brasil. Os conteúdos foram atualizados e adequados para o curso a distância. Atualmente, o livro é importante fonte brasileira para consultas sobre tuberculose e material didático para cursos presenciais ou remotos.

O país necessita de profissionais capacitados para enfrentar problemas de saúde importantes como a tuberculose. Resultado do esforço desenvolvido com a colaboração de técnicos das várias esferas de governo vinculados ao Programa de Controle da Tuberculose e professores universitários, esta obra resultou em material essencial e de referência. Até a 6ª edição atingiu uma tiragem de cerca de 50 mil exemplares impressos e distribuídos. Isso sem computar as numerosas cópias, integrais ou parciais, realizadas diretamente ou baixadas da internet.

O projeto visando à adaptação do material para educação a distância foi iniciado em 2005, por meio do convênio do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga e a EAD/Ensp/Fiocruz. Com o início das atividades, em maio de 2007, o Projeto Fundo Global Tuberculose – Brasil, financiadas pelo The Global Fund to Fight Aids, Tuberculosis and Malaria.

A 7ª edição aborda a realidade do Sistema Único de Saúde e da evolução social, econômica, cultural e política do povo brasileiro. Estamos atentos às contradições que são parte da sociedade e sempre na óptica crítica da independência que dialoga com os governos e com os controles sociais.

Quem acompanhou este projeto, na sequência das sete edições, sabe que ele sempre esteve em evolução, registrando as transformações políticas, sociais e econômicas aqui e no mundo todo. Foram usadas referências de conferências, fóruns, resoluções e deliberações da Assembleia Geral da Organização Mundial da Saúde (OMS). Portanto, a publicação é muito mais do que um conteúdo para ensino ou consulta: é um devir da nossa saúde pública e do problema da tuberculose.

Pensamos que este livro é um olhar brasileiro sobre si mesmo. É uma síntese das grandes questões que os profissionais de saúde e os estudantes enfrentam entre as atividades didáticas e seu agir em qualquer circunstância. Além de discutir o problema da tuberculose, procura refletir sobre o SUS em termos da nossa sociedade e das formulações teóricas sobre a sua evolução.

Aproveitamos para, em nosso nome e de todos os nossos colegas do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, reconhecer o papel do Dr. Germano Gerhardt, pelo seu pioneirismo ao participar da 1ª edição deste livro.

Por fim, importa destacar que a nova edição insere-se no esforço ora desenvolvido, no âmbito da Fiocruz, de criação de um programa institucional para enfrentamento da tuberculose, denominado Fio-Tb. A criação do Fio-Tb é a resposta da Fiocruz à necessidade de uma instância de articulação, convergência e otimização entre suas diversas unidades para, de forma coletiva e inovadora, enfrentar a questão da tuberculose nas suas várias dimensões: técnico-científica, política, humana e social.

Este livro, sob novos enfoques conceituais e diretrizes didático-pedagógicas, leva-nos à convicção de que seus autores sempre estiveram no caminho certo para o fortalecimento do controle da tuberculose em nosso país, tornando o sonho de 1987, época da primeira edição, realidade.

Paulo Gadelha
Presidente da Fiocruz

Miguel Aiub Hijjar
Centro de Referência Professor Hélio Fraga/Ensp/Fiocruz

Apresentação

Este livro faz parte de um programa de formação que tem por objetivo desenvolver e implantar uma proposta de educação a distância para o controle e a assistência da tuberculose. Sua clientela é de profissionais da saúde de nível superior que trabalhem na rede do SUS em todo o Brasil.

O material foi produzido a partir da atualização e adaptação para a educação a distância do livro *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*, já desenvolvido pelo Ministério da Saúde, em parceria com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, seguindo as Normas Técnicas Nacionais. O processo de produção deste material ocorreu em oficinas de trabalho, que contaram com a participação de especialistas altamente capacitados de diversas categorias e inserções no campo da tuberculose. Juntamente com os especialistas dos estados e a assessoria pedagógica da EAD/Ensp em educação a distância, eles construíram, em um processo de trabalho coletivo, material didático norteado pelas competências identificadas como necessárias aos profissionais da saúde que atuam no controle e na assistência à tuberculose.

No desenvolvimento dessa proposta, procuramos reconstruir o material de modo a auxiliar municípios e estados a melhorar sua gestão e assistência à tuberculose, com foco na capacitação e atualização das diferentes categorias profissionais das equipes de saúde, tendo em vista ações interdisciplinares que possam atender às necessidades e demandas das políticas preconizadas pelo SUS.

A presente edição agrega estratégias pedagógicas diversificadas. Dentre elas, podemos salientar questões provocativas e de reflexão apresen-

tadas ao longo de todo o livro, que visam articular os conteúdos apresentados com a realidade dos profissionais da saúde. Outros recursos como glossário, destaques de texto e textos complementares também são utilizados para facilitar a leitura e a compreensão dos conteúdos, além da proposta gráfica, que foi cuidadosamente pensada para tornar a leitura e o estudo mais agradáveis.

Outra inovação foi a utilização de imagens da exposição "Imagens da Peste Branca: Memória da Tuberculose", realizada em 1993, por meio da parceria entre o Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (CRPHF) e a Casa de Oswaldo Cruz (COC/Fiocruz). Essa proposta tem como objetivo traçar um paralelo entre os conteúdos abordados e um dado momento histórico de tal forma que, por meio das imagens, o leitor possa viajar na história e rememorar alguns de seus principais momentos, ao mesmo tempo em que, na discussão do conteúdo, apresenta-se a situação atual dessa área de conhecimento.

Em nome de toda a equipe que participou desta construção, acreditamos e desejamos que este livro possa contribuir sobremaneira para o aperfeiçoamento dos profissionais da saúde que dele fizerem uso.

Maria José Procópio

Organizadora da 7ª edição

I | Contextualizando a saúde: marcos teóricos e perspectivas

1. Panorama da saúde no mundo e no Brasil

José do Vale Pinheiro Feitosa, Maria José Procópio e *Miguel Aiub Hijjar*

Guerras em vários continentes, conflitos civis armados e a violência urbana e no campo são agravantes da deterioração da saúde mundial. A concentração da renda, o desemprego, a ausência de redes de proteção social, as grandes migrações, a redução do papel dos Estados Nacionais e a globalização estão entre as causas dos conflitos armados, além de diretamente associados à fome, ao desequilíbrio ecológico (incluindo o aquecimento global) e à rápida difusão de doenças. Esses fatores, associados à pouca resposta dos sistemas públicos de saúde de muitos países, à mercantilização da saúde e à decadência de sistemas organizados, estão por trás de epidemias, da persistência de endemias clássicas, pela reemergência de doenças já em fase de controle e pelo surgimento e disseminação de novas doenças.

Globalização é um dos processos de aprofundamento da integração econômica, social, cultural e política, resultante do barateamento dos meios de transporte e da agilização da comunicação entre os países do mundo ocorridos no final do século XX e início do século XXI. As principais características da globalização são a homogeneização dos centros urbanos, a expansão das corporações econômicas e financeiras para regiões fora de seus núcleos geopolíticos, a revolução tecnológica nas comunicações e na eletrônica, a reorganização geopolítica do mundo em blocos comerciais (não mais ideológicos), a hibridização entre culturas populares locais e uma cultura de massa universal, entre outras. O centro da globalização como conceito esteve na chamada globalização financeira, que liberou capitais sem regulação dos Estados Nacionais, impondo a livre circulação de capitais, endividando as Nações e se encontrando na raiz da atual crise econômica em face da chamada Dívida Soberana dos Estados, cujos avalistas principais são as riquezas e os impostos dos povos.

As grandes questões mundiais da saúde

O século XXI trouxe a ampliação do fenômeno da globalização, e a percepção de sua inevitabilidade acentuou-se. Os principais elos econômicos dessa cadeia são: a inserção da dinâmica capitalista e a consolidação do capitalismo como fenômeno universal e o advento do neoliberalismo. Atualmente, essa cadeia entrou em crise, com importantes repercussões sociais, redução do crescimento econômico, falências de empresas e das famílias, desemprego, aumento da dívida pública, destruição das redes de proteção social e conflitos de grandes dimensões. A economia global reduziu seu crescimento como consequência da recessão em países ricos, que deprimiu seu consumo interno.

Mercantilização é o ato ou efeito de transformar qualquer coisa em mercadoria. O diagnóstico e o tratamento de doenças, cada vez mais, se transformam em mercadorias com transações comerciais e são vistos, assim como a educação, como bens de consumo, e não mais como um direito. Essa situação implica que o poder social e político exerçam o controle de incorporação de tecnologias. O poder econômico dos grandes laboratórios e empresas de biotecnologias e equipamentos médicos exerce enorme pressão sobre as decisões de base científica e o poder político constituído. Por isso, a avaliação e o controle da incorporação e o uso da tecnologia são fundamentais na atualidade, especialmente em países nos quais a saúde é uma questão de Estado, como no Brasil.

Neoliberalismo é um movimento ideológico reconhecido no chamado Consenso de Washington, que visa reduzir o papel do Estado e as políticas sociais com a finalidade de liberar recursos para as transações de mercado, sem regulação estatal. Ele toma forma no final da década de setenta do século XX, com o "reaganismo" nos Estados Unidos e o "thatcherismo" na Inglaterra, e consiste, essencialmente, em uma tentativa de recompor a primazia do capital. Renega as formas de social-democracia que acompanham o estágio intensivo, nega a crise estrutural e histórica do capitalismo e volta-se às origens desse, ao tempo do liberalismo – daí o nome de neoliberalismo.

Nesse contexto, os Estados Nacionais não responderam mais pelas demandas de investimento, acentuaram-se as migrações transcontinentais de populações em busca de oportunidades, os conflitos sociais e as guerras civis. Superpopulação e aumento da esperança de vida são outros fatores complicadores desse quadro.

As migrações humanas no século XXI, incluindo partidas, trânsito e chegadas, já atingiram a cifra de 214 milhões de pessoas que vivem fora de sua terra natal. Entre essas, existem 15,4 milhões de refugiados e quase um milhão solicitando asilo. Estima-se que 27,1 milhões de pessoas sofram perseguições em seus próprios países e fujam para outras regiões dentro deles. As catástrofes naturais e ecológicas estão entre as causas de migrações, no entanto, o maior peso se deve a desigualdades econômicas e sociais, perseguições políticas, religiosas, étnicas, falta de oportunidades, entre outras mais. Considere-se que o próprio sucesso econômico e social de regiões e países são fatores de atração para migrações, incluindo-se aí o chamamento dos compatriotas por aqueles que já migraram e o recrutamento de pessoas por organizações, inclusive de tráfico humano.

No Brasil, a migração interna é muito intensa. Segundo dados do IBGE (2010), entre 1960 e 2000, mais de 40 milhões de pessoas trocaram o campo pelas cidades. Elas encontraram cidades sem estrutura física para hospedá-las, gerando inúmeros bairros populares, com serviços essenciais precários. Embora as migrações tendam a se reduzir, sua ocorrência ainda é muito grande, representando nos anos 2000 um pouco mais de 15% da população. No entanto, nos últimos anos, a tendência das migrações no país deixou de ser de grandes distâncias, passando a ser de pequenas distâncias, dentro das regiões e entre cidades de pequeno e médio porte. Além disso, é cada vez maior a migração individual, sem que se arraste toda a família.

Como forma de enfrentamento, a Organização das Nações Unidas (ONU) preparou um conjunto de metas conhecidas como "Metas do Milênio", as quais deveriam reverter essa situação em um determinado prazo. As metas consistem em: erradicar a pobreza extrema e a fome; atingir o ensino básico universal; promover a igualdade entre os sexos e a autonomia das mulheres; reduzir a mortalidade infantil; melhorar a saúde materna; combater o HIV/Aids, a tuberculose, a malária e outras doenças; garantir sustentabilidade ambiental e estabelecer parceria mundial para o desenvolvimento.

Com a previsão do prolongamento da crise econômica mundial, criam-se obstáculos ao cumprimento das principais Metas do Milênio. Certamente

haverá redução dos recursos necessários para o desenvolvimento dos programas que causem impacto nas metas. Por outro lado, países onde os problemas a serem enfrentados eram mínimos, com a crise, passam a influenciar negativamente os indicadores que se pretendia modificar.

A redução do investimento social implicou desordenamento das estruturas urbanas, com deficiência dos serviços essenciais (moradia, água, esgoto, transporte etc.), falência das políticas de segurança pública, ineficiência das políticas de educação e timidez dos sistemas de saúde pública. Para a saúde, a referida cadeia de eventos e seus contextos geram um panorama caracterizado pelo aumento de mortalidade por causas externas (devidas à violência); mutilações físicas e psíquicas; fome e doenças a ela associadas; disseminação territorial de doenças novas; ressurgimento de doenças tidas como controladas; ampliação de riscos de adoecimento e do surgimento de questões típicas da qualidade da atenção de saúde, como o caso do aumento de resistências do bacilo da tuberculose aos quimioterápicos.

Em dezembro de 2012, a revista *The Lancet* publicou uma análise sobre a Carga Global de Doenças no mundo, analisando a mortalidade em 187 países (GLOBAL..., 2012). Nesse estudo observou-se que a esperança de vida ao nascer em nível mundial aumentou, entre 1970 e 2010, em 11,1 anos entre homens (56,4 anos para 67,5 anos) e 12,1 anos entre mulheres (61,2 anos para 73,3 anos). Houve uma redução substancial nas taxas de mortalidade no leste a na região subsaariana da África, coincidindo com o aumento de cobertura da terapia antirretroviral e de medidas preventivas contra a malária.

A mudança no curso das mortes entre humanos é mais substancial ainda. A população global aumentou muito em todas as nações e, especialmente, naquelas de menor progresso econômico e social, e mesmo assim as pessoas estão morrendo com mais idade. Entre 1970 e 2010, houve um acréscimo de 21,9% no número global de mortes, o que reflete o aumento demográfico, mas nesse total de óbitos, proporcionalmente, ocorreram mais mortes após os 70 anos, sendo 42,8% (em 1990, eram 33,1%), e as mortes após os 80 anos já representam 22,9% do total. Desde 1970 houve uma redução de 60% nas mortes em crianças menores de cinco anos.

O estudo conclui que é preciso direcionar esforços para reduzir a mortalidade em países de baixa renda e de renda média. Mostra-se preocupado com os sistemas de registros, advogando uma melhoria geral nos sistemas de registros civis com a finalidade de melhorar o acompanhamento da mortalidade em todos os povos. Um bom sistema de registro é crucial para que não se confundam os objetivos do Desenvolvimento do Milênio.

Tanto no sentido da política de saúde mundial como em relação às nações, é preciso enfrentar a enorme contradição surgida com a lei das patentes e a monopolização industrial e mercantil do progresso científico de natureza biotecnológica. As patentes que protegem os investimentos no desenvolvimento tecnológico têm se mostrado como um fator regressivo ao retirar a possibilidade desse desenvolvimento atingir a todos. Essa questão ficou muito clara em relação aos retrovirais, quando a epidemia de Aids atingiu pontos máximos na África e os laboratórios queriam sua reserva de lucros ampliada.

Em decorrência dessa contradição, surge outra, que é o controle político das empresas por parte de nações poderosas, as quais usam de suas prerrogativas para sabotar e boicotar políticas de saúde dos povos, agindo através das empresas multinacionais que têm sede em seu território. O exemplo clássico dessa questão é o bloqueio econômico a Cuba, exercido pelos Estados Unidos. Isso aponta para que as nações sempre lutem pela soberania que corresponda à autonomia de produção local. Em países das dimensões do Brasil, a exemplo da China, Índia e Rússia, essa questão é mais importante ainda. É preciso ter autonomia nacional na produção de biotecnologias e equipamentos.

Para refletir

Que fatores levam ao surgimento de novas doenças e ao agravamento das existentes? Como isso ocorre em seu meio?

Por outro lado, o terceiro milênio começa com uma forte herança da civilização. Desde a metade do século XX, vive-se o mais completo modelo de "democracia" da história. A civilização democrática, que tem como princípio a palavra "democracia", da tradição grega, que significa o poder do povo, constitui-se, também, pelos direitos civis e pelos direitos sociais. A democracia moderna tem por base e em sua essência a solidariedade humana, a ética para com o outro (a ética da alteridade) e a razão como método de interpretação do mundo e da realidade social, econômica e política que nos cercam.

Eis o terceiro milênio da era cristã, que gerou a idade da fé, na qual o princípio da solidariedade e do amor prepara o homem para a paz e sua elevação. Afinal, se misturam a fé e a razão, aparente contradição, preparando a transcendência sobre o mito do sofrimento e da simples sobrevivência e a transcendência ao ser ético, dono do seu destino, construtor de seu bem-estar físico, social e mental, que é afinal seu

esforço pela saúde. A saúde é um propósito inerente ao milênio. Com ela, compreendemos o senso de equilíbrio existente na realização temporal e espacial da própria vida e de sua razão de existência.

A melhoria das condições da saúde de uma sociedade resulta do desenvolvimento econômico, cultural e social dos povos. Associando poderes para superar problemas e mantendo estruturas de proteção permanente, como a Vigilância em Saúde, as políticas de saúde dependem de uma série de estratégias que identifiquem seu estado e implementem as medidas necessárias.

A complexidade e a diversidade das situações no mundo levam a que nenhum povo, isoladamente, seja capaz de responder, integralmente, pela sua saúde pública. Em razão desse fato, no interior da Organização das Nações Unidas (ONU), surgiu a Organização Mundial da Saúde (OMS), instituição responsável por unir os esforços das nações em torno da melhoria da saúde mundial. Na Assembleia dessa organização, em que os Estados Nacionais estão representados, as políticas mundiais de saúde são formuladas, e se juntam recursos e poder político para sua implementação.

Em 1977, a OMS propôs a meta "Saúde para todos no ano 2000". Para sua concretização, apontou-se a necessidade da superação das desigualdades sociais para melhoria das condições de saúde das populações e, como uma das principais questões, o conceito de equidade. No mundo e também no Brasil surgiram iniciativas para operacionalização da meta, que são propostas de reorganização dos serviços de saúde e mudanças no conceito saúde-doença e seus determinantes.

Equidade é utilizada aqui no sentido em que se explicita na Constituição Federal, a qual preconiza que a saúde é um direito e que todos devem respeitar a igualdade desse direito. Essa preocupação com igualdade não se refere apenas ao reconhecimento desse direito a cada um, mas, sobretudo, traduz que essa igualdade é o acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para promoção, prevenção e recuperação da saúde.

Em 2011, foi realizada, no Rio de Janeiro, a Conferência Mundial de Determinantes Sociais da Saúde, na qual os membros de diversos países afirmaram as compreensões e condutas em dez itens, dos quais destacamos:

- a equidade em saúde é uma responsabilidade partilhada e requer o envolvimento de todos os setores do governo, os segmentos da sociedade e todos os membros da comunidade internacional;
- repetem o que veio de outras conferências, ao afirmar que o gozo do mais alto nível possível de saúde pertence aos direitos fundamentais de todo ser humano, sem distinção de raça, religião, ideologia política, econômica ou condição social.

E foram além: reconheceram que os governos têm responsabilidade pela saúde dos povos. Condenaram as desigualdades de saúde dentro dos países e entre os países. Reiteraram a determinação de agir sobre

os determinantes sociais da saúde, especialmente melhorar as condições de vida diária, combater a desigualdade da distribuição do poder, dinheiros e recursos.

Ainda sobre o relatório da Conferência Mundial de Determinantes Sociais da Saúde, houve o entendimento de que desigualdades na saúde surgem das condições sociais em que as pessoas nascem, crescem, vivem e trabalham. Portanto, elas resultam do histórico de vida das pessoas desde o início da vida, a começar pela educação, depois o *status* econômico, emprego, sistemas decentes de habitação, trabalho e meio ambiente e eficazes redes de prevenção e tratamento dos problemas de saúde. Os países envolvidos reconheceram que precisam acelerar a boa distribuição dos recursos de saúde, erradicar a fome e a pobreza, garantir a segurança alimentar e nutricional, o acesso à água potável e ao saneamento, o emprego decente e a proteção social.

A atual crise econômica mundial tem revelado algumas questões muito sérias em relação ao futuro da civilização. A principal se encontra na concentração da renda entre pessoas e entre nações. Tal concentração não apenas se encontra no topo das causas de inúmeros problemas políticos e relativos à sustentabilidade social e econômica, como se revelou uma causa da insustentabilidade global, especialmente da ambiental. O Relatório da Comissão sobre a Medição do Desempenho Econômico e Social, instituída pelo governo francês e coordenada pelo economista Josehp Stiglitz, demonstra que os maiores fatores de instabilidade se originam nas grandes economias mundiais.

O Relatório do Desenvolvimento Humano de 2013, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Pnud), destaca o que ele denomina "Ascensão do Sul". Isso significa que o hemisfério Sul vem ampliando o seu progresso econômico e social, e esse progresso acontece como uma dinâmica de união entre as pessoas numa luta comum para participar dos acontecimentos e processos que condicionam suas vidas. Estar-se-ia vivendo um progresso de base ampla, refletido na redução de desigualdades regionais e na ampliação de todos os indicadores de progresso humano, como renda, saúde e educação. O importante disso tudo não é apenas a tendência à redução de determinantes negativos, como também apontar o caminho político para vencer enormes dificuldades por meio da vontade coletiva e solidária. Os instrumentos de Estado para isso são as políticas públicas de natureza universal e equânime.

A tuberculose e a Aids, que adoecem e matam adultos jovens, se concentram nos países pobres, retardando seu crescimento econômico. Tão séria é essa situação que as Nações Unidas, o Fundo Monetário Internacional e

o Banco Mundial mostram-se favoráveis à diminuição da pobreza em cada país e pleiteiam um novo pacto da convivência do mundo globalizado. A cúpula do G8 endossa o discurso das Nações Unidas, que reconhece que "a saúde é a chave da prosperidade; as boas condições de saúde levam ao crescimento econômico, enquanto as más conduzem à pobreza". Essas organizações adotaram três metas críticas até o ano de 2010: reduzir em 25% a infecção HIV/Aids entre os jovens, 50% das mortes e prevalência da tuberculose e 50% dos casos de malária em todo o mundo.

G8 é um grupo internacional que reúne os sete países mais industrializados e desenvolvidos economicamente do mundo, além da Rússia (G8, [200-]). Após a crise de 2008, que atingiu as nações mais industrializadas, ampliou-se a influência de países mais periféricos no sistema dominante, surgindo grupos como o G20, que inclui o G8, ao mesmo tempo em que apareceram novos blocos econômicos e se firmaram conceitos de economias relativamente dinâmicas, como o caso dos BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul).

A tuberculose, associada à pobreza, ameaça a civilização da mesma forma que a violência e o terrorismo mundial. Se o curso não for mudado, nos próximos 20 anos, preveem-se 1 bilhão de novas infecções, 200 milhões de doentes e 35 milhões de mortes. Nos tempos da globalização, com os transportes rápidos, com as migrações para as cidades e entre os países, a tuberculose deteriora a situação humana não apenas entre pobres, mas ela ressurge, agressiva, nos países mais ricos, a exemplo do que ocorreu nos Estados Unidos da América, na década de noventa do século XX, com surtos de Tuberculose (TB) e Tuberculose Multirresistente (TBMR).

Para refletir

Como esse contexto mundial interferiu na realidade brasileira e impactou a qualidade de vida da população? Você observa esses fenômenos em seu dia a dia?

Em 2000, organizada pela OMS, realizou-se a Conferência Ministerial sobre Tuberculose e Desenvolvimento Sustentável, que firmou a Declaração de Amsterdã, assinada pelo Brasil, para deter a tuberculose. O documento identifica as implicações socioeconômicas e aponta para soluções envolvendo toda a sociedade, o emprego de tecnologia eficaz, acessível e incorporada à atenção básica de saúde. Definiu, ainda, a luta contra a tuberculose como um bem público mundial. Os países signatários se comprometeram a acelerar esses propósitos, o que representou um marco na retomada da luta contra a tuberculose.

A promoção da saúde – saúde não é apenas ausência de doença

Ainda há muita confusão entre o que se entende por promoção de saúde e por prevenção de doenças, essa uma prática mais restrita. A promoção da saúde, além da ausência de doença, busca que a população viva em

ambiente saudável, protegida contra riscos de adoecimento. Sua abrangência é, entre outras, a qualidade do ar, da água e do ambiente em geral; respeita a cultura e a liberdade de crença; realiza o debate crítico e democrático sobre o estilo de vida da população, procurando soluções consensuais para modificar hábitos danosos à saúde.

Para melhor compreensão, criou-se o conceito básico do que chamamos "**processo saúde-doença**". As condições de saúde ou doença resultantes desse processo seriam influenciadas pela forma de se viver em uma sociedade, pela qualidade de vida das populações. Elas podem variar segundo a classe ou o grupo social, a cultura, a raça, a geração ou o gênero – fatores que acarretam um risco diferente de adoecimento ou morte do indivíduo. A qualidade de vida é uma condição relacionada ao modo de viver em sociedade em um dado momento histórico, ao grau de liberdade social e ao acesso da população aos recursos e às conquistas técnico-científicas.

Os fatores que influenciam o processo saúde-doença, chamados **determinantes econômicos e sociais da saúde**, alargam as práticas científicas e sociais dos profissionais envolvidos com a geração da saúde. Rompem-se as barreiras das disciplinas e das especializações, que dão lugar à abordagem multi e interdisciplinar, respeitando os avanços da ciência biomédica e integrando as ciências sociais a esse processo. Essa abordagem faz com que as ações de saúde pública se voltem e fortaleçam a **promoção da saúde**.

Na 1ª Conferência Internacional de Promoção de Saúde de Ottawa, em 1986, no Canadá, reconheceram-se os componentes sociais, econômicos, políticos e culturais que interferem nas condições de saúde. A **Carta de Ottawa** (BRASIL, 1996) centra-se em diretrizes como: a implementação de políticas públicas saudáveis – políticas públicas que reforcem a importância da saúde na vida dos indivíduos; recursos para saúde comunitária; condições ambientais favoráveis à saúde, à educação e à reorientação da rede de serviços. Reconhece-se que as condições fundamentais para a saúde são: paz, habitação, educação, alimentação, renda, ecossistema saudável, recursos sustentáveis, justiça social e equidade.

A equidade é central, reduzindo diferenças no estado de saúde das populações, assegurando oportunidades igualitárias e capacitando as pessoas a realizar seu potencial de saúde.

Outros fóruns internacionais definiram a promoção da saúde como o processo em que as pessoas adquirem maior controle sobre sua saúde.

É a magnitude na qual um indivíduo ou um grupo realiza suas aspirações e necessidades e, simultaneamente, domina os meios e processos de realização.

Esses aspectos estão registrados em importantes documentos:

- **Declaração de Adelaide**, Austrália, 1988, que tratou do que são políticas públicas saudáveis, saúde como direito fundamental e investimento social (BRASIL, 1996).
- **Declaração de Sundsvall**, Suécia, 1991, que tratou de ambientes favoráveis à saúde e do desenvolvimento sustentável à qualidade de vida, incorporando ao conceito de ambiente as dimensões sociais, econômicas, políticas e culturais, além dos aspectos físicos e naturais. Ou seja, ambiente saudável é aquele isento de riscos de acidentes, de contaminação, de esforço físico inadequado, de exposição a situações de discriminações, violência ou injustiça (BRASIL, 1996).
- **Declaração de Bogotá**, Colômbia, 1992, que tratou da adequação das linhas de promoção da saúde às realidades dos países em desenvolvimento, em particular da América do Sul, ressaltando o contingente de populações em situação de miséria e de exclusão social de países de economia dependente (BRASIL, 1996).
- **Declaração de Jacarta**, Indonésia, 1997, que tratou da promoção da saúde no século XXI.

Todos esses documentos apresentam pressupostos que permitem a conceituação da saúde como **o recurso que cada pessoa dispõe para viver, produzir, participar, conhecer e reger sua existência**, em que a população deixa de ser apenas o alvo dos programas, passando a assumir uma posição atuante no enfrentamento dos problemas.

A ONU e a OMS, como grandes fóruns da humanidade, promoveram eventos como a **Rio 92**, a **Agenda 21** e a **Conferência Pan-Americana sobre Saúde e Ambiente no Contexto do Desenvolvimento Sustentável** (Copasad), de 1995, que recomendaram políticas para romper o ciclo vicioso doença e pobreza. Essas organizações propõem que se vá além da redução da pobreza, pondo a saúde, a educação, o emprego e renda não apenas como instrumentos, e sim como estruturas do desenvolvimento social.

A Constituição Brasileira de 1988, no Título VIII (*Da ordem social*), Capítulo II (*Da seguridade social*) e Seção II, versa sobre a saúde como direito fundamental do povo.

Para melhorar a saúde, além de investimentos em profissionais e serviços de saúde, são necessários ampliação dos espaços para a promoção da saúde e investimentos em melhorias na habitação, na renda, no consumo de alimentos, no aumento da escolaridade e na construção de ambientes saudáveis.

Dos profissionais da saúde espera-se uma compreensão acerca da importância de articulação com movimentos sociais, grupos de interesses locais, organizações que enfocam problemas específicos em áreas de riscos industriais ou biológicos, grupos ecológicos e outros atores, na busca incessante da saúde.

Para refletir

Pense sobre fatos da realidade que concorrem tanto para a elevação da qualidade de vida quanto para a redução desta. Você tem alguma ideia de como contribuir para a melhoria da saúde da população do seu meio?

A **Educação em Saúde** é uma face da promoção da saúde. Ela une a aquisição de informações e aptidões básicas com o senso de identidade, autonomia, solidariedade e responsabilidade dos indivíduos por sua própria saúde e a da comunidade. Combina conhecimentos, aptidões e atitudes. Capacita o indivíduo com metodologias adequadas às suas necessidades, voltadas para o desenvolvimento de múltiplas atividades, de acordo com o perfil do município e da região. Oferece informações de qualidade sobre saúde, condições de vida de sua comunidade, de modo a motivar sua utilização.

Conhecimento é a explicação da realidade e decorre de um esforço de investigação para descobrir aquilo que não está compreendido ainda.

Aptidão é a capacidade de desenvolvimento das habilidades necessárias para a realização de uma atividade.

Atitude é a maneira de pensar, sentir e reagir em relação a grupos, questões ou acontecimentos ocorridos em nosso meio.

A **política de humanização do atendimento**, obtida com a implementação de um programa de educação permanente, completaria o quadro de mudanças a ser alcançadas, ao aprimorar os conteúdos técnicos e a atenção dos profissionais para a população que demanda os serviços.

Ao adotar o Programa Mais Saúde, o Governo Federal toca, pela primeira vez, em um ponto fundamental do papel do Estado em relação aos recursos estratégicos: referimo-nos à distribuição dos recursos humanos, especialmente os de nível superior, a qual passa pela contradição entre os grandes centros urbanos concentrados de profissionais e a escassez destes no interior. Essa questão não tem solução de mercado; inclusive, ela é consequência da mercantilização e da concentração da chamada Saúde Suplementar (planos de saúde) nos grandes centros urbanos. Somente por uma política federal, sem prejuízo da municipalização, essa questão poderia ser abordada, como é o caso do programa.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. *Promoção da saúde*: Carta de Ottawa, Declaração de Adelaide, Declaração de Sundsvall, Declaração de Bogotá. Brasília, 1996.

BRASIL. Constituição (1988). *Constituição da República Federativa de 1988*. Brasília, DF, 1988. Disponível em: <www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituição/Constituição.htm>. Acesso em: 15 jan. 2008.

BUCK, C. Depois de Lalonde: a criação da saúde. In: ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. *Promoção da saúde*: uma antologia. Washington, DC, 1996. (Publicação científica, 557).

CONFERÊNCIA MUNDIAL SOBRE DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE, 2011, Rio de Janeiro. *Declaração política do Rio sobre determinantes sociais da saúde*. Rio de Janeiro: Organização Mundial da Saúde, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/sdhconference/declaration/Rio_political_declaration_portuguese.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2012.

DECLARAÇÃO de Alma-Ata. In: CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE CUIDADOS PRIMÁRIOS DE SAÚDE, 1978, Alma-Ata. *Cuidados primários de saúde*: relatório da... Brasília, DF: Organização Mundial de Saúde; Fundo das Nações Unidas para a Infância, 1979.

DECLARAÇÃO de Jacarta. In: CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE PROMOÇÃO DA SAÚDE, 4, 1997, Jacarta. *Novos protagonistas para uma nova era*: orientando a promoção da saúde no século XXI. Brasília, DF, 1997. Disponível em: <www.opas.org.br/promocao/uploadArq/Jacarta.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2008.

G8. In: WIKIPÉDIA: a enciclopédia livre. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/G8>. Acesso em: 26 maio 2008.

GLOBAL burden of disease study 2010. *The Lancet*, 13 Dec. 2012. Disponível em: <http://www.thelancet.com/themed/global-burden-of-disease>. Acesso em: 17 dez. 2012.

IBGE. Séries históricas e estatísticas. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=POP122>. Acesso em: out. 2013

LALONDE, M. O conceito de "campo de saúde": uma perspectiva canadense. In: ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. *Promoção da saúde*: uma antologia. Washington, DC, 1996. (Publicação científica, 557).

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. *Cidades saudáveis*: em busca de novos referenciais de promoção de saúde para os municípios. Brasília, DF: Ministério da saúde, out. 1994. Mimeografado.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO. *Relatório do desenvolvimento humano 2013*: a ascensão do sul: progresso humano num mundo diversificado. [Lisboa]: Camões Instituto da Cooperação e da Língia, 2013. Dispónível em: <http://www.pnud.org.br/arquivos/rdh-2013.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2014.

STIGLITZ, Joseph E.; SEN, Amartya; FITOUSSI, Jean-Paul. *Report by the Comission on the Measurement of Economic Performance and Social Progress*. [S.l.]: Comission on the Measurement of Economic Performance and Social Progress, 2009.

ZAMBERLAM, Jurandir O processo migratório no Brasil e os desafios da mobilidade humana na globalização. Porto Alegre: Pallotti, 2004.

2. Políticas de saúde

Carlos Basilia, José do Vale Pinheiro Feitosa,
Maria José Procópio e *Roberto Pereira*

A instituição brasileira responsável pela saúde é o Sistema Único de Saúde (SUS), que traduz a unidade das políticas públicas de saúde. Essa unidade é construída historicamente, num processo progressivo, com raízes na Constituição de 1937, que criou três instituições fundamentais para a atualidade: o **Fundo Nacional de Saúde**, o **Conselho Nacional de Saúde** e a **Conferência Nacional de Saúde**.

Até o início dos anos de 1960, não havia efetivamente uma Política Nacional de Saúde. Na realidade, o país tinha um leque de ações e instituições operando de modo independente e sem nenhuma coordenação. Somente no ano de 1963, com a mobilização política nacional pelo que se chamou de bandeiras das Reformas de Base, é que se consolidou uma inteligência estratégica para instituir um modelo que pudesse sustentar uma Política Nacional de Saúde. Isso aconteceu por ocasião da 3ª Conferência Nacional de Saúde, quando foi reafirmado o conceito de que a saúde pública derivava das condições socioeconômicas da sociedade e que o Estado Nacional deveria desenvolver instituições de saúde com base nos municípios, fundamentando-se aí a ideia da municipalização dos serviços.

A instalação da indústria automobilística, especialmente no estado de São Paulo (a partir de 1956 e mais intensamente nos anos de 1960-70), carreou modelos de relações trabalhistas originários dos países sedes das empresas, especialmente os Estados Unidos da América, quando por aqui se estabeleceu o modelo dos planos privados de saúde. A aproximação estratégica entre o Brasil e os Estados Unidos, sobretudo após o golpe de Estado de 1964, deu norte para o rápido crescimento da privatização da atenção de saúde, especialmente no segmento social mais organizado, que foi o dos trabalhadores da indústria.

Por todo o período da ditadura militar, estabeleceu-se no país uma luta política que perdura até hoje entre saúde pública e medicina privada. A base para sustentar o modelo público de saúde deveu-se à própria crise social de imensa parte da população, sem ingresso econômico suficiente para sustentar os custos crescentes da assistência de saúde; ao papel das universidades, dos organismos internacionais multilaterais, estabelecendo doutrinas como a atenção primária de saúde; e ao próprio Ministério da Saúde, com estruturas a partir das quais, e junto às Secretarias Estaduais de Saúde, foi nascendo e se consolidando o que se chamou de Movimento Sanitário.

Enquanto isso, recebendo estímulos governamentais, especialmente da Assistência de Saúde da Previdência Social, foi surgindo um setor privado prestador de serviços, que cresceu muito em importância, especialmente em serviços hospitalares e laboratoriais. Enfim, a disputa doutrinária e política dos anos de 1970-80 envolveu três atores principais: o Movimento Sanitário, os prestadores de serviços da Previdência Social e os planos privados de saúde. Foi essa luta que desembocou no plenário da Constituinte de 1988.

Sistema Único de Saúde: histórico, princípios e diretrizes

A partir da expansão do capitalismo americano, a indústria de biotecnologia e a tecnologia de controle e erradicação de doenças infecciosas funcionaram como pontas de lança para a ocupação de novas fronteiras econômicas nos nichos das florestas tropicais, especialmente na América Latina. Nesse momento se destacaram a Universidade John Hopkins e a Fundação Rockefeller, que estimulavam parcerias com governos e universidades pelo país, além de serem responsáveis diretas por controle de doenças.

Nesse contexto é que surgiram organismos nacionais que recebiam aportes econômicos dos Estados Unidos. A Fundação Sesp, de 1942, foi criada em decorrência de um convênio entre o Brasil e os Estados Unidos, em razão do esforço de guerra que gerou necessidade de exploração da borracha na Amazônia. De algum modo essa influência estrangeira, inclusive por organismos multilaterais, como a Organização Panamericana de Saúde (Opas), foi a raiz em que se formaram, no país, os quadros que iriam militar na saúde pública e no aparelho de Estado.

A evolução da medicina privada ocorreu a partir dos anos de 1950, com o surgimento das Caixas de Assistência dos Trabalhadores, especialmente

das empresas estatais e do funcionalismo público, e na década de sessenta do século XX, com o surgimento dos convênios médicos, mediados pela Previdência Social, realizados entre empresas empregadoras e empresas médicas, como a medicina de grupo e as cooperativas médicas (Unimeds). Isso deu início a um processo de natureza empresarial na medicina e ao que se chama atualmente de Saúde Suplementar.

A evolução para se firmar uma Política Nacional de Saúde não resulta simplesmente de modelos teóricos, mas, sobretudo, da necessidade decorrente de uma sociedade economicamente desigual; de modelos empresarias dependentes dos fundos e estímulos das políticas públicas; da correlação de forças junto à atenção de saúde da Previdência Social e dos próprios problemas sanitários que se acumularam. Entre os problemas, estariam incluídos a alta mortalidade por doenças infecciosas; os escandalosos índices de mortalidade materno-infantil; a transição epidemiológica, com a simultaneidade de elevados índices de doenças infecciosas convivendo com doenças cardiovasculares, crônico-degenerativas; e causas externas.

Desse modo é que foram implementados programas federais que descentralizavam recursos para o interior do país e começavam a esboçar um novo arcabouço institucional para sustentar uma verdadeira Política Nacional de Saúde. Em 1976, surgiu o Programa de Interiorização das Ações de Saúde e Saneamento (Piass), que constituiu uma rede de serviços voltada para a atenção primária à saúde, com hierarquização, descentralização e universalização. Em 1980, foi criado o Programa Nacional de Serviços Básicos de Saúde (Prev-Saúde), logo seguido pelo plano do Conselho Nacional de Administração da Saúde Previdenciária (Conasp), em 1982, e pela implementação da política de Ações Integradas de Saúde (AIS), em 1983, estratégia de extrema importância para o processo de descentralização da saúde.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) foi um laboratório essencial no caminho da integração, da universalização e integralidade da atenção de saúde. Ao adotar o esquema de tratamento de curta duração, padronizado em nível nacional, centrado na atenção ambulatorial e com garantia de acesso aos recursos de média e alta complexidade, o Programa realizou um convênio com o Ministério da Previdência Social, garantindo os mesmos direitos a todos os brasileiros, independentemente de serem contribuintes ou não da Previdência Social. Isso ocorreu no final dos anos de 1970 e início dos anos de 1980.

Nos anos de 1980 se consolidou o Movimento da Reforma Sanitária Brasileira, constituído, inicialmente, por uma parcela da intelectuali-

dade universitária e os profissionais da área da saúde. Posteriormente, incorporaram-se ao movimento outros segmentos da sociedade, como centrais sindicais, movimentos populares de saúde e parlamentares. Uma das características do Movimento da Reforma Sanitária foi a ampliação do papel das Secretarias Estaduais de Saúde, que passaram a dar peso político à Reforma, especialmente com a criação do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (Conass), em 03 de fevereiro de 1982. A mobilização institucional também se refletiu nas poucas Secretarias Municipais existentes em 1988, por ocasião da Constituinte, quando foi fundado o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems).

As proposições desse Movimento, iniciado em pleno regime autoritário da ditadura militar, eram dirigidas basicamente à construção de uma nova política de saúde efetivamente democrática, que considera a **descentralização**, a **universalização** e a **unificação** como elementos essenciais para a reforma do setor.

Foto 1 – Sergio Arouca na 8ª Conferência Nacional de Saúde

Foto: Miguel Aiub Hijjar (1986).

A **8ª Conferência Nacional de Saúde**, realizada em março de 1986, reconhecida como marco histórico do Movimento da Reforma Sanitária, consagrou os princípios preconizados por ele.

Em 1987, foi implementado o Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde (Suds), como uma consolidação das AIS, que adota como diretrizes a **universalização** e a **equidade** no acesso aos serviços, a **integralidade** dos cuidados, a **regionalização** dos serviços de saúde com a implementação de distritos sanitários, a **descentralização** das ações de saúde, o **desenvolvimento** de instituições colegiadas gestoras e o **desenvolvimento** de uma política de recursos humanos.

Com o processo da Constituinte, a hegemonia política e histórica da saúde pública tornou-se um direito constitucional à saúde. Portanto, o SUS, fundamentado na Constituição do país, é o instrumento do Estado para garantir o direito à saúde, de forma **universal**, **integral** e **equânime**. É de modo único que se desdobra em políticas, ações e serviços por todos os municípios, com a participação dos estados e sob coordenação normativa da União. Os serviços são prestados por redes, geralmente sob a gestão municipal, compondo-se de centros e postos de saúde, hospitais, incluindo os universitários, laboratórios, hemocentros, além de fundações e institutos de pesquisa. Os cidadãos têm direitos a consultas, exames, internações e tratamentos nas unidades de saúde vinculadas, sejam públicas (da esfera municipal, estadual e federal) ou privadas, conveniadas.

Para refletir

Reflita sobre a importância do SUS no contexto da implantação das políticas públicas de saúde.

Sistema Único de Saúde: uma pedra no meio do seu caminho

O processo histórico da evolução da atenção de saúde estatal, no entanto, foi se compondo por uma dualidade que se acentuou ao longo dos anos de 1990 e 2000. A abertura do artigo 199 da Constituição Federal, tornando a assistência de saúde livre à iniciativa privada, deu lastro a uma "instabilidade" do direito universal, criando o "modelo de saúde para pobre" em oposição ao "modelo de saúde para ricos." O primeiro é representado pelo sistema público, e o segundo, pelos planos privados de saúde. Esse processo se deu simultaneamente à rápida

mercantilização da medicina e à evolução da atenção de saúde, com a intensa incorporação de novas tecnologias.

Por toda a década de noventa do século XX, o discurso ideológico de natureza neoliberal acentuou essa contradição, alargou a base de contribuição pública ao sistema privado por meio das renúncias fiscais e deu garantias estatais ao modelo privado, quando instituiu a Agência Nacional de Saúde Suplementar e toda a legislação que protege a iniciativa privada. Isso causou uma enorme assimetria na alocação de recursos estratégicos, não obstante os esforços de municipalização do sistema.

A eficiência de alocação de recursos, tomando por base a dispersão da população brasileira, é enormemente influenciada pelo modelo privado, que privilegia grandes centros urbanos e capitais e torna obsoletos os centros urbanos menores. O sistema estatal, apesar de suas enormes deficiências, é muito superior em incorporar tecnologia e recursos no interior do país. Parte do problema de distribuição de profissionais de nível superior, especialmente médicos, se deve à alocação de recursos mercantis por meio dos planos privados de saúde.

O discurso neoliberal também confundiu a Política Nacional de Saúde, se assim podemos chamar as diretrizes emanadas do direito à saúde. Acontece que a dualidade da saúde para ricos e saúde para pobres levou os detentores de cargos públicos, que deveriam mobilizar todos os meios para garantir o direito à saúde, a se comportar como meros gestores de suas próprias redes, sempre com pires na mão e a contemplar a enorme distância resguardada aos recursos privados.

Em vez de instituírem políticas públicas que coordenassem todos os meios da sociedade para garantir o direito à saúde, os ministros e secretários se resumiram a meros espectadores das dificuldades da própria deficiência da rede sob sua responsabilidade direta. O próprio Ministério da Saúde se eximiu de traçar diretrizes nacionais que incluíssem os planos de saúde e deixou o curso liberal da iniciativa privada correr por conta da própria agência, que age de modo autárquico.

Igualmente na esfera do Poder Legislativo, além de proteger os negócios privados, a ideologia liberal também deixou o SUS sem uma fonte permanente de financiamento, transformando em disputas anuais orçamentárias o que deveria ser um fluxo garantido de evolução e solução de problemas. Enfim, a hegemonia da saúde pública sofreu sucessivas derrotas durante os anos de 1990 e de 2000.

Manifestações populares ocorridas ao longo do ano de 2013 refletem esse estado dual. O descontentamento das classes médias se manifesta em relação à dupla porta e às múltiplas onerações de suas economias: pagam impostos, pagam planos de saúde e ainda têm de desembolsar diretamente para garantir acessos. Outro exemplo desse estado dual é o próprio programa federal Mais Médicos, que tenta resolver o problema da distribuição de médicos em relação ao interior como tentativa de tocar o dedo na ferida original.

O norte para superação dessa dualidade está dado nos artigos da Constituição, quando esta trata claramente do papel do Estado e, por conseguinte, do papel dos agentes públicos. A ambos cabe o dever de garantir o direito à saúde, mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução de agravos e ao acesso universal e igualitário de ações e serviços de atenção integral. E, mais ainda, a Constituição considera de relevância pública todas as ações e os serviços de saúde, sejam eles públicos ou privados.

O problema é de ordem política, porque enfrentar uma dualidade é enfrentar uma contradição, o que, portanto, compreende uma luta de interesses conflitantes na tentativa de perpetuar o *status quo*, independente das dificuldades existentes. Portanto, a consciência cidadã, o retorno dos esforços intelectuais e a mobilização política são um método político capaz de pender a hegemonia para o caminho original do direito à saúde, como um fator inerente à ordem social e à dignidade humana.

Estrutura, legislação e funcionamento do SUS: a descentralização para cada um segundo suas necessidades

A regulamentação dos artigos constitucionais **n. 196**, **n. 197** e **n. 198**, que tratam da saúde, foi estabelecida no final de 1990, com a **Lei n. 8.080** – "que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências" (BRASIL, 2007a) – e a Lei n. 8.142 – que dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do SUS, as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências –, destacando-se os princípios organizativos e operacionais do sistema, tais como a construção de **modelo de atenção** fundamentado na epidemiologia, o **controle social** e um **sistema descentralizado** e **regionalizado**, com base municipal (BRASIL, 2007b).

A partir das Leis n. 8.080 e n. 8.142, o Ministério da Saúde começou uma série de procedimentos infralegais, criando normas de apoio à descentralização e à municipalização das políticas de saúde. Os principais procedimentos infralegais foram normas, portarias e resoluções. Há que se considerar que, simultaneamente aos procedimentos de descentralização por normas infralegais, o Governo Federal teve de resolver a questão da unicidade, ao quebrar a estrutura dupla do Inamps (Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social) e do Ministério da Saúde. Essa questão foi resolvida no ano de 1993 com a extinção do Inamps, através da Lei n. 8.689, tomando por base o artigo 198 da Constituição e a Leis n. 8.080 e n. 8.142.

A história da regulamentação infralegal do SUS é pautada pelas forças surgidas da própria lei, tais como a descentralização e o papel das secretarias estaduais e municipais de saúde; o controle social por meio dos Conselhos e das Conferências de Saúde e pela burocracia de Estado, especialmente a federal. Essas forças têm determinado os vetores da descentralização e municipalização. Entre as normas que fundam o processo estão a Portaria GM n. 1.481, de 31/12/90, que incumbiu o Inamps de implantar a nova política de financiamento do SUS para 1991, que foi sustentada por uma **Norma Operacional Básica/SUS n. 1 (NOB-SUS 01/91)**, que orientava a descentralização dos recursos.

Nessa época, a descentralização dos recursos financeiros ainda era feita por convênios, o que gerou reação dos entes federados, que cobravam o espírito de independência necessário à verdadeira descentralização.

No mês de julho de 1991, a NOB-SUS 01/91 foi modificada com base nas propostas apresentadas, sobretudo pelo Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (Conass) e pelo Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems). Em 1992, foi editada a nova **Norma Operacional Básica/SUS, a NOB-SUS 01/92**.

Todo esse processo, com avanços e recuos, acordos e conflitos, foi mudando a realidade política e institucional do SUS, particularmente com a ampliação e a articulação das Secretarias Municipais de Saúde e a revisão dos papéis e poderes das Secretarias Estaduais de Saúde e do próprio Ministério da Saúde.

A **9ª Conferência Nacional de Saúde**, já atrasada em dois anos, foi realizada em agosto de 1992, com o tema central "**Saúde: a municipalização é o caminho**". Desse modo, se explicitaram a dimensão e o poder de articulação acumulados pelos defensores do SUS e do seu processo de descentralização na gestão dos serviços e nas ações de saúde.

Para refletir

O que você entende por controle social? Qual a importância do controle social na construção de políticas públicas de saúde? No seu dia a dia você percebe a atuação do controle social? De que forma?

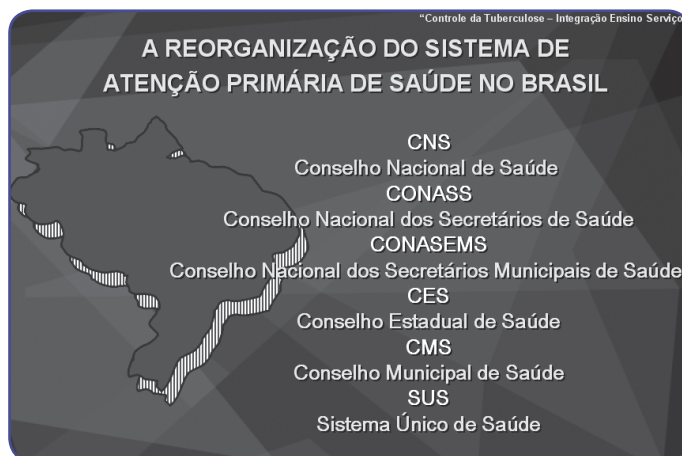
A terceira **Norma Operacional Básica/SUS (NOB-SUS 01/93)** estabeleceu parâmetros de gestão aos estados e municípios e atribuiu-lhes condições: Incipiente, Parcial e Semiplena para os municípios e, para os estados, duas: Parcial e Semiplena. Para coordenação, gerenciamento e controle desse processo, foram criadas as **Comissões Intergestores Bipartite (CIB)** – com a participação dos estados e municípios – e **Tripartite (CIT)** – com a participação da União, dos estados e municípios –, como foros permanentes de negociação e deliberações.

Essas condições de gestão passaram por um longo e lento processo para habilitar os municípios, de modo que, três anos após a Norma, apenas 20% dos recursos do teto financeiro estavam sendo executados em municípios habilitados como Gestão Semiplena. Por isso foi editada a quarta **Norma Operacional Básica/SUS (NOB-SUS 01/96)**, que avança no processo de municipalização ao estabelecer duas condições de gestão municipal: Plena da Atenção Básica (GPAB) e Plena do Sistema Municipal (GPSM). Para a gestão estadual, estabeleceu, também, duas condições: Avançada do Sistema Estadual (GASE) e Plena do Sistema Estadual (GPSE).

Em relação ao financiamento federal do SUS, a NOB-SUS 01/96 estabeleceu as Transferências Regulares e Automáticas Fundo a Fundo e a Remuneração por Serviços Produzidos para a assistência hospitalar e ambulatorial, para as ações de vigilância sanitária e para as ações de epidemiologia e controle de doenças.

Por último, aprovou-se a Norma Operacional da Assistência à Saúde – **NOAS-SUS 01/2001** –, que ampliou as responsabilidades dos municípios na atenção básica; definiu o processo de regionalização da assistência; criou mecanismos para o fortalecimento da capacidade de gestão do SUS e atualizou os critérios de habilitação de estados e municípios.

Pacto pela saúde

Figura 1 – A reorganização do Sistema de Atenção Primária de Saúde no Brasil

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Para conhecer mais sobre as *Diretrizes Operacionais do Pacto pela Saúde 2006*, acesse os links MS/NOB-SUS 01/96 e http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-399.htm.

Em 2006, na perspectiva de superar dificuldades, foi estabelecido, pelos gestores do SUS, o Pacto pela Saúde. Com base nos preceitos constitucionais do SUS, o Pacto formaliza a prática de definir as prioridades de atuação dos diversos atores do SUS e é constituído por três componentes: o **Pacto pela Vida**, o **Pacto em Defesa do SUS** e o **Pacto de Gestão do SUS**. Essas prioridades são expressas em objetivos e metas no Termo de Compromisso de Gestão e detalhadas no documento *Diretrizes Operacionais do Pacto pela Saúde 2006* (BRASIL, 2006).

No Pacto pela Vida, foram consideradas áreas prioritárias: a saúde do idoso; o câncer de colo de útero e mama; o combate à mortalidade infantil e materna; o controle de endemias e doenças emergentes, com ênfase na dengue, hanseníase, **tuberculose**, malária e *influenza*; a promoção da saúde e atenção básica. No que se refere ao controle da tuberculose, estabeleceu-se como meta a cura de, pelo menos, 85% dos casos novos de tuberculose bacilífera diagnosticados a cada ano.

Ordenando os diversos programas federais

Um direito ordenado – Mais saúde: direito de todos

Em dezembro de 2007, foi lançado o **Programa Mais Saúde: Direito de Todos**, que procura ordenar, em um modelo lógico, todas as intervenções estratégicas feitas pela União com o objetivo de aperfeiçoar a

atenção de saúde e a Política Nacional de Saúde. Por isso ele contempla os programas já em curso na época, como o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (Samu), as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) e o Programa de Saúde da Família. O programa se baseia em quatro pilares e em onze Pactos pela Saúde, tem 86 metas e 208 ações.

Pilar 1 – Promoção e atenção à saúde – a família no centro da mudança

Refere-se a uma série de metas e recursos que ofereçam cobertura desde o planejamento familiar até a saúde do idoso, contemplando prevenção de cânceres masculinos, recursos anticoncepcionais, aleitamento materno, redução de cesarianas, atenção domiciliar, cuidados com a visão, cobertura de exames e medicamentos para diabetes e hipertensão arterial, saúde bucal, incluindo a redução de várias doenças, como malária, tuberculose, hanseníase em menores de 15 anos e dengue nas regiões metropolitanas.

Pilar 2 – Gestão de trabalho e controle social

Prevê ampliar recursos para aumentar os tetos financeiros e a remuneração de tabelas de procedimentos. E ainda ampliar o Cartão Nacional de Saúde, estabelecer centrais de regulação de serviços, informatização digital das unidades de saúde, contratos de desempenho entre os entes federados, ampliar o sistema de auditoria e suprir as deficiências de profissionais da saúde, especialmente de médicos, em áreas pouco desenvolvidas, entre outras ações.

Nesse pilar o suprimento de profissionais da saúde em áreas pouco desenvolvidas tem gerado, desde 2013, um intenso debate com as corporações médicas, dada a possibilidade de atrair médicos estrangeiros para atuar no país. A esse componente o governo federal denominou Mais Médicos.

Pilar 3 – Ampliação do acesso com qualidade

Prevê ampliar o investimento em recursos de alta complexidade, como serviços de hemodiálise, de terapia renal substitutiva, neurocirurgia, cardiologia, traumato-ortopedia, oftalmologia e saúde auditiva. Além dessas áreas, serão ampliados serviços de terapia intensiva e semi-intensiva, serviços de transplante e serão criados novos bancos de pele/tecidos/ossos, cordão umbilical e válvulas cardíacas. Ao mesmo tempo, serão instituídos 81 centros de atenção de alta complexidade em oncologia, será universalizado o Samu, a cobertura das necessidades de um milhão de pessoas em relação a órteses e próteses, serão construídos

hospitais regionais e fortalecidas a rede filantrópica e a humanização do atendimento.

Pilar 4 – Produção, desenvolvimento e cooperação e saúde

Prevê a promoção do crescimento da produção nacional de farmacoquímicos, medicamentos, equipamentos e materiais médicos na ordem de 7% anuais. Visa garantir a produção de 80% dos imunizantes, ampliando as coberturas com novas vacinas, tais como pneumococos, meningocócica A/C, dupla viral e pentavalente (DPT+HiB+vacina contra hepatite B); aumentar em 50% a produção dos laboratórios oficiais e substituir 20% da demanda de equipamentos e materiais do SUS por produtos nacionais, tais como marca-passos, aparelhos de ultrassonografia e mamógrafos. Ainda completará a construção da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), garantindo autonomia no fator IX, imunoglobulina e albumina, e cobrirá 30% das necessidades de fator VIII. Além do mais, irá investir em desenvolvimento de ciência e tecnologia e ampliar a cooperação com vários países da África.

Uma estratégia para cada um segundo suas necessidades – Saúde da família

Visa levar ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde para perto das pessoas, utilizando uma equipe básica formada por médico, enfermeiro, auxiliar de enfermagem e agente comunitário de saúde. As atividades assistenciais das equipes são voltadas para ações de atenção primária, como pré-natal, planejamento familiar, controle da hipertensão, diabetes, doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose, hanseníase etc. Buscam o envolvimento da comunidade de forma integral e contínua. O atendimento pode ser na unidade básica de saúde ou no domicílio. Seu eixo é a criação de vínculos de corresponsabilidade entre os profissionais e a população.

A Unidade Básica de Saúde da Família atuará sobre uma base territorial definida, responsabilizando-se por determinado número de famílias. Elas são cadastradas e vinculadas (adstritas) a cada equipe, recomendando-se o máximo de 4.500 pessoas. Em uma mesma unidade podem atuar uma ou mais equipes, dependendo da concentração de famílias no território sob sua responsabilidade. Busca-se substituir as práticas tradicionais de assistência, focadas nas doenças, por um trabalho de prevenção de doenças e promoção da qualidade de vida. Uma tática

é a visita domiciliar, com acompanhamento personalizado e contato direto com a realidade de vida da comunidade, no dia a dia das pessoas, compartilhando seus problemas de vida e saúde. Deve estar vinculada à rede de serviços, de forma que seja garantida atenção integral, com referência para clínicas e serviços de maior complexidade sempre que o estado de saúde da pessoa assim o exigir.

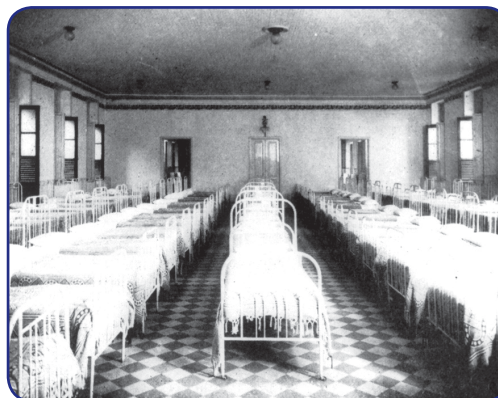
Para refletir

Qual o panorama da estratégia Saúde da Família em seu município? Que contribuições sua implementação trouxe para o atendimento das necessidades de saúde da população?

A integração das ações de controle da tuberculose no programa de saúde da família

O controle da tuberculose requer uma ação permanente, sustentada e organizada, com um sistema em que a porta de entrada pode estar situada tanto em um nível mínimo quanto em um nível de alta complexidade, contanto que, ao doente, quando necessário, seja assegurado o direito de fluir para os níveis de maior qualificação.

Em 1960, o Comitê de Peritos em Tuberculose da OMS recomendou que as atividades sobre a doença se integrassem ao sistema de saúde vigente, e não existissem como uma ação isolada, como os antigos **dispensários** e **sanatórios**. Em 1964, o Comitê propôs três pontos básicos para as ações de controle: deveriam ser permanentes e com cobertura nacional; estar adaptadas às necessidades da população e integradas às demais ações dos serviços gerais de saúde pública.

Fotos 2 e 3 – Dispensário Viscondessa de Moraes fundado pela Liga Brasileira contra a TB, em 1910, e seu dormitório principal

Fonte: Acervo da Fundação Ataulpho de Paiva.

O controle da tuberculose tem, como estratégias fundamentais, a simplificação das técnicas e a integração das ações. Em 1986, reunindo técnicos das áreas de tuberculose e atenção primária, a OMS apontou os caminhos para uma ação integrada por meio do documento "A luta contra a tuberculose – parte integrante da atenção primária de saúde" (TEIXEIRA, 2000).

A integração das atividades do Controle da Tuberculose às da Saúde da Família é buscada por meio do planejamento e da gestão conjunta das atividades, da definição de competências e do estabelecimento da malha de ligações entre especialistas e a rede de Saúde da Família. Uma medida central é a disposição dos sistemas de referência e contrarreferência da tuberculose para atender ao crescimento gerado pelas equipes de Saúde da Família. As práticas dessas equipes atendem às questões centrais no controle da tuberculose: vacinação de recém-nascidos; diagnóstico precoce; término, com sucesso, do tratamento dos doentes; vigilância epidemiológica e quimioprofilaxia.

Superando contradições

A linha de unificação da atenção de saúde e, portanto, das políticas de saúde se encontra em processo de evolução movida pela contradição entre o modelo privado e mercantilista e o modelo público e de promoção da saúde. Existem avanços nos programas nacionais, no sentido de consolidar o modelo unificado, ao considerarem a descentralização, a superação das desigualdades regionais e do interior em relação aos centros metropolitanos, e por políticas de autonomia nacional com forte presença pública na produção e incorporação de tecnologias em saúde, segundo se observa no programa Mais Saúde.

Por outro lado, não se observam movimentos claros em relação ao núcleo principal do modelo mercantil, todo ele financiado pelos planos privados de saúde, baseados no *marketing* de inovações tecnológicas com fortes marcas de fetichismo de consumo. A dicotomia gestão pública e privada tem confundido o papel unificador dos agentes públicos em relação à consecução de políticas públicas, com seus objetivos e metas unificadas. Essa é verdadeiramente uma questão política inerente à superação de contradições num modelo de atenção de saúde.

Nas condições de uma saúde unificada, a margem de viabilidade econômica das empresas de planos privados de saúde deverá acontecer no vetor das políticas de saúde, num processo em que o agente privado não concorra com os recursos necessários para a realização de tais políticas. Por isso, questões como renúncia fiscal, estímulos empresariais

em detrimento do SUS, devem estar submetidas à forte presença do controle social, visando-se tirar o melhor proveito do contínuo crescimento da participação da saúde no PIB nacional. De outro modo, os crescentes gastos com saúde serão apropriados essencialmente por agentes econômicos, e não transformados em indicadores de saúde para a população como um todo.

A vigilância em saúde

A vigilância em saúde deveria identificar determinantes sociais, econômicos, culturais e políticos do processo saúde e doença, além de monitorar situações de riscos naturais ou não, visando reduzir agravos à saúde. No entanto, a forma como se organizou o Sistema de Vigilância no país, originando-se no controle e na erradicação de doenças infecciosas, não criou mecanismos que pudessem ter toda a abrangência descrita. Finalmente, uma série de reformas administrativas no Ministério da Saúde, criando a Secretaria de Vigilância em Saúde, passou a reunir, numa mesma estrutura, todas as estruturas de vigilância, prevenção e controle. Com isso, o modelo restrito de Vigilância Epidemiológica evoluiu para o atual, incluindo vigilância das doenças transmissíveis, vigilância das doenças e agravos não transmissíveis e seus fatores de risco; vigilância ambiental em saúde e análise de situação de saúde. De qualquer modo, os modelos de atenção de saúde têm muito impacto sobre a saúde, e o fato de eles serem continuamente adotados sob critérios gerenciais e estratégicos por outras instâncias do Ministério da Saúde leva a restrições ao conceito ampliado de Vigilância em Saúde.

A força das organizações da sociedade civil no controle da tuberculose no Brasil

O controle da tuberculose, reduzindo novas infecções e assistindo aos que adoecem, é uma decisão política, uma deliberação da sociedade. Sem tal decisão, não haveria modificação na endemia, não se estimularia a pesquisa, por desinteresse mercantil dos laboratórios, o tratamento não seria padronizado e haveria uma emergência de doentes com multirresistência ao tratamento. Até mesmo para que existam recursos financeiros que atendam às demandas do controle da tuberculose, essa decisão precisa ser continuamente sustentada, reavaliada e revigorada no processo contínuo da sociedade em redefinir prioridades e inovar os assuntos de interesse.

Mesmo um corpo técnico de profissionais da saúde consciente do problema, as normas estatais e a ação do Programa de Controle da Tuber-

culose não bastariam para enfrentar esse problema, que é social e, portanto, prevalente nas populações mais desprotegidas do progresso material próprio do sistema capitalista. Um fato histórico relevante que explica a continuidade e a sistematização do programa brasileiro é a precedência da sociedade civil em busca de soluções para o grave problema da tuberculose.

A participação do movimento social no controle da tuberculose no Brasil remonta a 1900 e foi marcada pela existência da Liga Brasileira contra Tuberculose. Ela foi criada no Rio de Janeiro, na Fundação Ataulpho de Paiva, que reunia médicos, higienistas, intelectuais e membros da alta sociedade carioca. Essa participação evoluiu para a criação da Campanha Nacional contra a Tuberculose.

No atual estágio histórico do país, foi muito relevante o protagonismo da sociedade civil em torno do surgimento da epidemia HIV/Aids, que teve a evolução das Organizações Não Governamentais (ONGs) como propulsoras e catalisadoras do enfrentamento nacional do problema. A participação das ONGs no problema do HIV/Aids foi tão ampla que influiu desde nos métodos científicos de abordagem da epidemia, no enfrentamento de preconceitos, no esclarecimento social do problema, mobilizando recursos financeiros, estimulando pesquisas para desenvolvimento de medicamentos, enfrentando interesses econômicos envolvidos no comércio de sangue, até no estabelecimento de fundos públicos para a universalização do acesso aos cuidados de saúde.

O mais importante foi a prática solidária das ONGs junto ao Estado, de modo a sustentar decisões consensuais e a enfrentar divergências e omissões governamentais. Uma referência foi a criação, em 1985, do Grupo de Apoio à Prevenção de Aids (GAPA), em São Paulo. Em 1987, surgiu no Rio a Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA) e, pouco tempo depois, em 1989, também no Rio de Janeiro, o Grupo pela VIDDA Rio de Janeiro. Essas práticas sociais inovaram no controle de doenças, uma vez que abriram o círculo fechado da tecnocracia, dando às ações um caráter social mais próximo da realidade da epidemia.

Outro fato evolutivo no crescimento da organização social foram os Encontros Nacionais de ONG/Aids (ENONG). A partir de tais encontros se construiu uma vontade social de abrangência nacional, a qual foi alimentada com práticas de discussão e deliberações de ação das ONG/Aids no país. Isso foi criando uma simbiose entre governo e sociedade civil que permitiu ao país se destacar no controle da epidemia, oferecendo assistência integral às pessoas infectadas com o vírus, prevenindo a infecção de acordo com a especificidade dos grupos sociais,

além de abrir canais para discussões em torno de inovações científicas e métodos de controle.

A consequência dessa mobilização foi a evolução da consciência cidadã e da educação política das pessoas portadoras do vírus. Elas também passaram a se organizar em torno das decisões de políticas públicas, como foi o caso da criação da Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/Aids. Simultaneamente, os fóruns das ONGs foram se instituindo em diversos estados, facilitando a troca de experiências, informações, habilidades e recursos entre as várias ONG/Aids; o fortalecimento do conjunto de ONGs perante os órgãos públicos e a sociedade civil; a discussão, reflexão e elaboração de políticas públicas de saúde em prevenção e assistência das DST/Aids; e a articulação, integração e colaboração entre as ONG/Aids em âmbitos municipal, estadual, nacional e internacional. Por deliberação do 12º ENONG, realizado em São Paulo, no ano de 2003, foi instituída a Articulação Nacional de Luta contra a Aids (Anaids), criando-se canais próprios de comunicação e dando-se início às reuniões itinerantes, paralelas a algum grande evento aglutinador, quando possível, ou organizadas pelos Fóruns.

Foi essa matriz de organização da sociedade civil, ou Organizações Não Governamentais, que se alargou em torno do problema da tuberculose, que estava entre as mais frequentes infecções oportunísticas decorrentes da diminuição da imunidade por ação do HIV. As ONGs que se aproximaram do problema foram identificando dificuldades que interrompiam a cadeia de redução da tuberculose no país. Essas dificuldades vão desde o desconhecimento das ações de controle, passando por desatenção dos conselhos de saúde, falta de pessoal técnico especializado, serviços sem estrutura, sistema de notificação de casos precário, pouca ação nas equipes de Saúde da Família e de programas de agentes comunitários de saúde, falta de benefícios sociais/assistenciais e de facilidades aos pacientes em tratamento, como transporte e alimentação, falta de informação e orientação adequada aos pacientes e familiares, dificuldade de acesso às unidades de saúde, demora no atendimento e na entrega do resultado do exame por parte dos laboratórios, alto índice de abandono do tratamento e perda de casos em tratamento pelos programas que não fazem a busca ativa dos abandonos e de novos casos.

Em novembro de 2004, foi criada a Parceria Brasileira contra a Tuberculose/Stop TB Brasil, hoje com mais de 100 entidades afiliadas, com funcionamento colegiado, de caráter propositivo, consultivo e de mobilização social. É voltada para promover a prevenção e o controle da tuberculose e da coinfecção TB/HIV, por meio de esforços conjuntos e articulados de organizações governamentais e não governamentais,

entidades públicas e privadas, entidades confessionais, academias, instituições de pesquisa, sociedade civil organizada, pessoas físicas e outros entes jurídicos nacionais e internacionais com atuação no Brasil, comprometidos com a temática e em parceria com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT).

O papel assumido por ONGs em fóruns e redes comunitárias tem criado um forte vetor de enfrentamento do problema, indo da prevenção até a assistência aos doentes, atuando solidariamente na vigilância, denúncia e cobrança da implementação de políticas públicas de saúde dirigidas aos pacientes com TB e seus familiares e esclarecimentos à população em geral. A isso chamamos de controle social da TB, a exemplo do que já vem ocorrendo no país desde o ano de 2003, com a criação do Fórum Estadual das ONGs na Luta contra a Tuberculose no Rio de Janeiro, que é uma rede com cerca de 200 entidades comunitárias.

O Fórum conseguiu uma ação de mobilização política em torno do problema da TB, estimulando a criação da Frente Parlamentar Estadual de Aids e Tuberculose no Rio de Janeiro e do Dia Estadual de Conscientização e Mobilização de Combate à Tuberculose, resultado de uma ação articulada entre o Fórum Estadual das ONGs na Luta contra a Tuberculose e o Fórum ONG/Aids-RJ, com a Assembleia Legislativa do Estado do Rio de Janeiro.

No dia 08 de maio de 2012, foi lançada a Frente Parlamentar de Luta contra a Tuberculose. A criação da Frente representa grande vitória para o movimento social brasileiro de luta contra a tuberculose, pois insere o controle da doença na agenda dos parlamentares, buscando formas de ampliar o seu enfrentamento. Dentro da Comissão de Seguridade Social e Família, a Frente acompanha a política nacional de controle da tuberculose, buscando, de forma contínua, aperfeiçoar a legislação relacionada à saúde, assistência social e outras políticas vinculadas, a partir das comissões temáticas nas duas casas do Congresso Nacional. Entre os trabalhos a serem desenvolvidos, destaca-se o acompanhamento da elaboração e da execução orçamentárias, para ampliar os investimentos nos programas governamentais bem como buscar novas formas de financiamento das atividades das ONGs, por meio de emendas, subsídios sociais e projetos de lei.

Também no ano de 2012, foi criado o Observatório Tuberculose Brasil (OTB/Ensp), vinculado à Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, nucleado no Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Seu objetivo é melhorar o controle nacional da tuberculose por meio do monitoramento das políticas públicas de saúde e da promoção do controle social.

Sendo integrante da rede FIO-TB, participam do Observatório diversas unidades da Fiocruz, com a proposta de articular as ações de pesquisa e serviço da Fundação na área. O OTB pretende desenvolver ações em "advocacy communication and social mobilization" (ACSM) e monitorar os indicadores sociais e epidemiológicos relacionados à tuberculose.

Referências

BRASIL. Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990: Lei Orgânica da Saúde. In: CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (Brasil). *Legislação do SUS:* legislação estruturante. Brasília, DF, 2007a. Disponível em: <http://www.conass.org.br/?page=legislacao_estruturante>. Acesso em: 12 jan. 2008.

BRASIL. Lei n. 8.142, de 28 de dezembro de 1990. In: CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (Brasil). *Legislação do SUS:* legislação estruturante. Brasília, DF, 2007b. Disponível em: < http://www.conass.org.br/?page=legislacao_estruturante>. Acesso em: 12 jan 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 95, de 26 de janeiro de 2001. Cria a Norma Operacional da Assistência à Saúde NOAS/SUS/01/2001. In: CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (Brasil). *Legislação do SUS:* legislação estruturante. Brasília, DF, 2007c. Disponível em: <http://www.conass.org.br/?page=legislacao_estruturante>. Acesso em: 17 jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 373, de 27 de fevereiro de 2002. Cria a Norma Operacional da Assistência à Saúde NOAS/SUS/01/2002. In: CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (Brasil). *Legislação do SUS:* legislação estruturante. Brasília, DF, 2007d. Disponível em: < http://www.conass.org.br/?page=legislacao_estruturante>. Acesso em: 17 jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 399, de 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006, Consolidação da SUS e aprova as diretrizes operacionais do referido pacto. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 fev. 2006. Seção 1, p. 43. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-399.htm>. Acesso em: set. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 1.481, de 31 de dezembro de 1990. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 16 jan. 1991. Seção 1, p. 1.156.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Apoio à Gestão Descentralizada. *Diretrizes operacionais para os pactos pela vida, em defesa do SUS e de gestão*. Brasília, DF, 2006. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/06_0257_M.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia prático do Programa de Saúde da Família*. Brasília, DF, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. *Instrumentos de gestão:* manual de consulta rápida. Brasília, DF, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. *Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde/ NOB-SUS 01/96*. Brasília, DF, 1997. 36 p.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE, 10, 1996, Brasília. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 1, 1996. Edição especial.

MATHIAS, Maíra. *O avanço do privado na assistência à saúde*. Revista Poli, Rio de Janeiro, 17 maio 2012.

MENDES, E. V. *A atenção primária à saúde no SUS*. Fortaleza: Escola de Saúde Pública do Ceará, 2002. 89 p.

SEMINÁRIO DE DIREITO SANITÁRIO, 3., 2013. *Produção normativa em saúde suplementar e o Sistema Único de Saúde suplementar*. Brasília, DF: Senado Federal: Fundação Oswaldo Cruz, 2013.

TEIXEIRA, Gilmário M. O controle da tuberculose e a saúde da família: perspectivas de uma parceria. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 3-4, dez. 2000.

WORLD CONFERENCE ON SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH, 2011, Rio de Janeiro. *Declaração política do Rio de Janeiro sobre determinantes sociais da saúde*. [S.l.]: World Health Organization, 2011.

3. Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)

Caroline Cyriaco, Maria José Procópio, Miguel Aiub Hijjar e *Otávio Maia Porto*

Como problema de saúde pública, a tuberculose requer um esforço coletivo para mudar seus padrões endêmicos. As políticas públicas formuladas e implantadas pelos Estados e organismos internacionais traduzem uma vontade social de mudança, de redução das novas infecções e do número de doentes e de mortes.

> Para que um Programa de Controle da Tuberculose (PCT) reduza efetivamente o problema, produzindo um impacto epidemiológico, é necessário que 70% dos casos pulmonares bacilíferos sejam diagnosticados e que 85% sejam curados pela quimioterapia; caso contrário mantém-se a endemia (STYBLO, 1978).

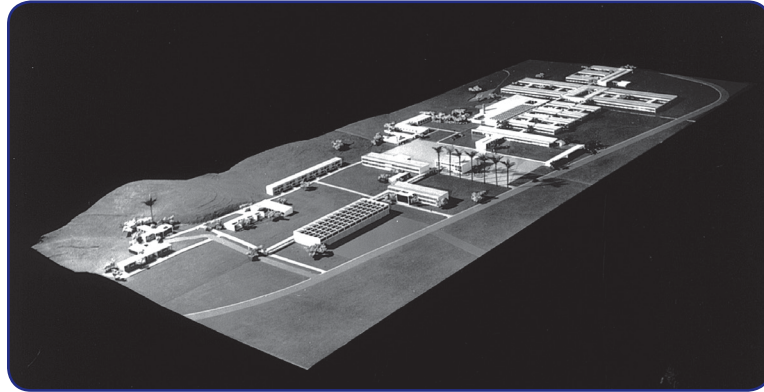
Histórico e fundamentos

Desde o início do século XX, o Brasil vem adotando essas políticas. O controle pelo Estado efetivamente se dá a partir da criação do **Serviço Nacional de Tuberculose**, em 1941, e da **Campanha Nacional contra a Tuberculose**, posteriormente, em 1946. Na década de quarenta do século XX, a diretriz principal foi hospitalização, o que determinou a construção de uma grande rede sanatorial no país e de dispensários para atendimento ambulatorial. A partir dos anos de 1970, com a descentralização das ações, e posteriormente nos anos de 1980, com a introdução do esquema de curta duração com rifampicina e, predominante-

Foto 1 – Unidade móvel do Serviço Nacional de Tuberculose (SNT). Fortaleza, década de quarenta do século XX

Fonte: Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

mente, em regime ambulatorial, houve grande aumento de cobertura, com significativa redução da mortalidade e da incidência. Na última parte do século passado, a diretriz central foi a unificação das ações no âmbito do Estado (juntando as ações da Previdência Social com as do Ministério da Saúde), a padronização nacional e o acesso universal aos cuidados com a TB.

Foto 2 – Maquete do Complexo Sanatorial de Curicica, no Rio de Janeiro, inaugurado em 1957

Fonte: Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

Para a implementação das políticas públicas são necessárias estruturas operacionais, em todo o território nacional, ofertadas universalmente ao conjunto da sociedade e coerentes com os recursos disponíveis à sociedade. A tradução dessa estrutura no Brasil é o SUS, com as suas instâncias gerenciais e de coordenação da União, dos estados e municípios e de toda a rede pública ou conveniada. A estrutura que organiza as ações de controle da tuberculose no Brasil é o **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**.

Os princípios das políticas para controle da TB no mundo e no Brasil são:

- diagnosticar e tratar precocemente os doentes;
- prevenir a tuberculose primária com a vacinação BCG;
- priorizar populações mais vulneráveis, como países e municípios de maior carga e grupos populacionais com maior potencial social ou de risco biológico de adoecer.

As principais diretrizes são:

- tratamento da maioria dos casos de TB em ambulatório, com profissionais generalistas, cujo perfil da unidade seja de baixa complexidade, incluindo-se aí as equipes de Saúde da Família;

- fácil acesso aos recursos de maior complexidade, com recursos de apoio mais sofisticados e especialistas para ampliar a efetividade do atendimento, tanto para diagnóstico como para tratamento ou internação hospitalar, conforme indicação clínica;
- acesso a níveis de mais alta resolução, com recursos de imagens, cirúrgicos, laboratoriais e de esquemas especiais para casos de TBMR.

Com a declaração da Organização Mundial de Saúde, em 1993, de que a tuberculose se encontrava em estado de emergência no mundo (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1999), foi recomendada a estratégia DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*), que preconizava: adesão política por parte das autoridades governamentais; estabelecimento de uma rede laboratorial de baciloscopia; garantia de medicação; um sistema de informação adequado e oferta de tratamento supervisionado.

Em razão das limitações da estratégia DOTS, em 2005, a OMS publicou o 3º Plano Global do Stop TB Partnership para novas atividades de controle de TB, para o período de 2006 a 2015. Dentre as intervenções consideradas prioritárias, estão:

- Expansão do Tratamento Diretamente Observado (TDO) com qualidade
- Controlar a coinfecção TB/HIV, a TB resistente e a infecção
- Contribuir para fortalecer os sistemas públicos de saúde
- Envolver todos os profissionais de saúde dos setores público e privado
- Empoderar os afetados pela TB e suas comunidades
- Promover a realização de pesquisas: inovação tecnológica

Novas tecnologias estão sendo disponibilizadas para o controle da tuberculose, e persistem desafios como a coinfecção TB-HIV e a resistência aos fármacos antituberculose.

Em 2012, a Assembleia Mundial de Saúde (AMS) convidou o Secretariado da OMS para desenvolver uma estratégia de enfrentamento da TB pós-2015. A proposta está em andamento e requer uma visão mais ampliada, com novas estratégias e metas que devem contribuir para a Agenda Global pós-2015 de saúde e desenvolvimento do mundo. Com a visão de um mundo livre de mortes e sofrimentos por TB, a proposta objetiva a eliminação da TB como problema de saúde pública até 2050.

Esta nova estratégia está dividida em três pilares:

- **Novo enfoque na atenção**
  - Diagnóstico rápido
  - Tratamento adequado
  - Exame de contatos
  - Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTB)
  - Atenção a populações vulneráveis
  - TBDR, TB/HIV e comorbidades

- **Políticas públicas**
  - Determinantes sociais
  - Acesso universal
  - Descentralização
  - Controle da infecção: biossegurança

- **Inovações**
  - Diagnósticos
  - Medicamentos
  - Vacinas

O Brasil participa do monitoramento de objetivos, metas e indicadores estabelecidos para o controle da doença de 2015 a 2050, conforme quadro a seguir.

Quadro 1 – Objetivos, metas e indicadores para o controle da TB, 2015 a 2050

TB nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) – para 2015
Meta 6: combater o HIV/Aids, malária e outras doenças **Meta 6c:** parar e começar a reverter a incidência da malária e de outras doenças graves
Indicador 6.9: taxas de incidência, prevalência e mortalidade associadas à tuberculose
Indicador 6.10: proporção de casos de tuberculose detectados e curados em TDO
Metas do Stop TB Partnership – para 2015 e 2050
Até 2015: reduzir a prevalência e as taxas de mortalidade em 50%, em comparação com seus níveis de 1990
Até 2050: eliminar a TB como problema de saúde pública, definida como uma incidência global de tuberculose ativa de menos de 1 caso por 1 milhão de habitantes por ano

Quadro 1 – Objetivos, metas e indicadores para o controle da TB, 2015 a 2050 (cont.)

Estratégia Stop TB
ODM 6, Meta 8: deter e começar a reverter a incidência da tuberculose até 2015
Metas ligadas aos ODM e adotadas pela Stop TB Partnership: • Até 2015: reduzir a prevalência e as mortes por TB em 50% em comparação com a linha de base de 1990 • Até 2050: eliminar a TB como problema de saúde pública

Fonte: Brasil (2007).

O controle da tuberculose, em termos coletivos e individuais, envolve diversos graus de complexidade, tanto para o estabelecimento do diagnóstico como para a cura clínica e bacteriológica dos pacientes na comunidade. A maioria dos casos exige ações de baixa complexidade, permitindo que o combate à doença possa ser desenvolvido por todos os serviços de saúde, independentemente de seu porte. No entanto, casos mais graves requerem serviços de alta complexidade, seja pela dificuldade de estabelecer o diagnóstico diferencial com outras enfermidades, seja pelos problemas decorrentes da resistência bacilar, dos efeitos adversos aos medicamentos, das doenças associadas, especialmente a Aids, entre outras.

Estruturação do programa

O PNCT está integrado à rede de serviços de saúde. É um programa unificado, executado em conjunto pelas esferas federal, estadual e municipal.

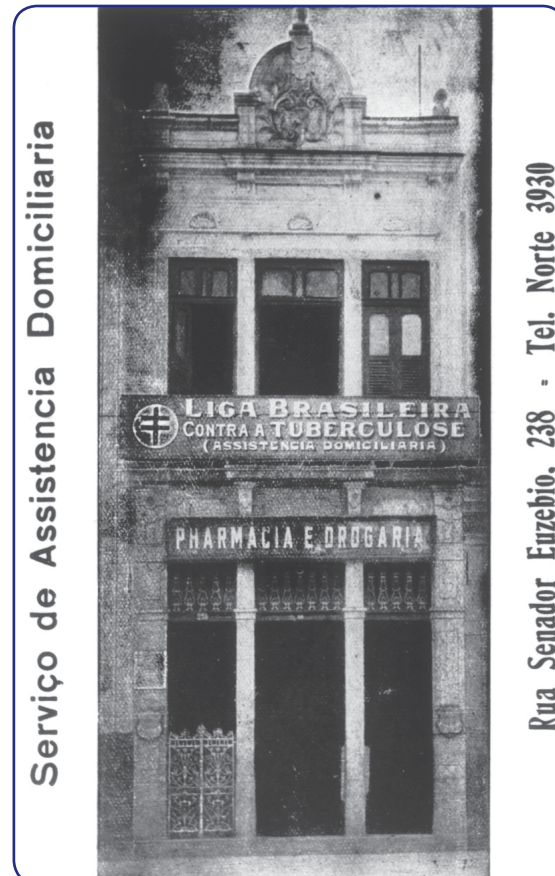
Existem competências administrativas legalmente instituídas no SUS. Ao governo federal cabe formular a Política Nacional de Saúde, elaborar normas, avaliar as ações e apoiar os estados e municípios com recursos estratégicos. Ao estado cabe o papel de apoiar os municípios nas suas atividades de planejamento, avaliar suas ações, acompanhar a execução das normas técnicas e oferecer recursos mais complexos, que complementem as ações municipais. Aos municípios cabe o papel de planejamento e execução da maior parte das ações, a avaliação destas nas suas unidades e equipes de Saúde da Família e o treinamento do pessoal, entre outras atividades.

Na atual estrutura do Ministério da Saúde, o PNCT é vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e propõe uma política de programação das suas ações com padrões técnicos definidos, garantindo a distribuição gratuita de medicamentos e outros insumos.

As ações de controle da tuberculose são acompanhadas com informações estratégicas por meio de vigilância epidemiológica, monitoramento e avaliação.

• Vigilância epidemiológica – Investiga o caso suspeito, notifica, realiza visita domiciliar de acompanhamento do tratamento (caso novo e busca de faltosos), realiza investigação epidemiológica dos contatos do indivíduo infectado, vigilância em hospitais e em outras instituições (albergues, asilos etc.), vigilância da infecção tuberculosa latente, acompanhamento e encerramento dos casos e análise dos sistemas de informação.

• Monitoramento e avaliação – Realiza a análise situacional (estudos epidemiológicos, georreferenciamento de casos, indicadores epidemiológicos e operacionais, análise do ambiente), monitora e avalia os indicadores, organiza reuniões/visitas de monitoramento, apoia o registro e a avaliação de dados monitorados e os estudos operacionais e de avaliação.

Foto 3 – Serviço de Assistência Domiciliária criado pela Liga Brasileira contra a TB em 1913, em atividade até 1928

Fonte: Acervo da Fundação Ataulpho de Paiva.

Para refletir

Quais ações e/ou diretrizes do PNCT você identifica em seu cotidiano profissional?

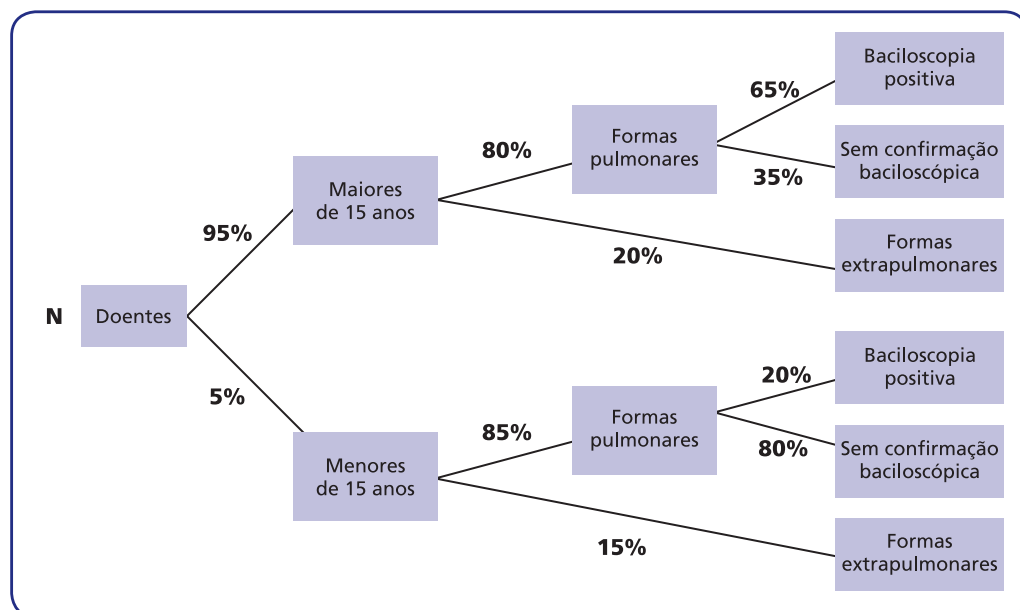
Planejamento, monitoramento e avaliação das ações do programa

Para o sucesso das ações, é necessário planejar, acompanhar a execução das atividades e avaliar os impactos causados.

Programação das atividades

A **estimativa do número de casos** é o ponto de partida para a programação das atividades de controle da tuberculose. Existem diversos métodos para calcular esse número. A adoção de um ou outro dependerá do tamanho do município, da disponibilidade de dados populacionais e de coeficientes de incidência de tuberculose recentes e confiáveis do estado ou da região. Para manter a uniformidade de critérios, é recomendado que a esfera de gestão estabeleça o método mais indicado, conforme proposto no Manual de Recomendações do Ministério da Saúde.

Com base no perfil histórico da incidência brasileira, usa-se a seguinte distribuição esperada por idade e formas clínicas da tuberculose.

Figura 1 – Distribuição de tuberculose no Brasil segundo idades e formas clínicas

Fonte: Adaptado de Fundação Nacional de Saúde (2002).

Monitoramento

O acompanhamento das atividades do controle da tuberculose é um processo contínuo de aperfeiçoamento e deve ocorrer desde o início da execução destas, por meio de métodos de monitoramento, de forma indireta ou direta.

Avaliação das ações

A avaliação tem como propósito conhecer o grau de êxito dos objetivos programados e a necessidade de correção técnica e/ou operacional. Deve envolver todas as esferas técnicas, administrativas e operacionais. Os indicadores de saúde nos auxiliam nesse processo e também podem ser classificados como:

- epidemiológicos – que dizem respeito à saúde de indivíduos e da população;
- sociais e econômicos – que dizem respeito às condições do meio ambiente;
- operacionais – que dizem respeito aos serviços de saúde.

A seguir, apresentamos uma lista dos indicadores mais utilizados para monitoramento e avaliação das ações de controle da tuberculose.

- Indicadores de impacto
  - Taxa de incidência de tuberculose.
  - Taxa de incidência de tuberculose pulmonar bacilífera.
  - Taxa de mortalidade por tuberculose.

- Indicadores de resultado e/ou processo
  - Proporção de sintomáticos respiratórios examinados dentre os estimados.
  - Proporção de casos HIV positivos testados para Infecção Latente da Tuberculose (ILTB).
  - Proporção de contatos identificados (menores de 15 anos) testados para Infecção Latente da Tuberculose (ILTB).
  - Proporção de contatos de casos de tuberculose examinados entre os registrados.
  - Proporção de contatos dos casos de tuberculose pulmonar bacilífera examinados entre os registrados.
  - Proporção de casos de tuberculose testados para HIV.
  - Proporção de coinfecção TB/HIV.

- Proporção de casos HIV positivos curados (observação do abandono).
- Proporção de casos de tuberculose curados.
- Proporção de cura de casos novos de tuberculose pulmonar bacilífera.
- Proporção de casos de tuberculose curados com comprovação bacteriológica.
- Proporção de casos de tuberculose que abandonaram o tratamento.
- Proporção de casos de tuberculose com encerramento óbito – letalidade.
- Proporção de casos de tuberculose que realizaram Tratamento Diretamente Observado.
- Proporção de casos novos pulmonares bacilíferos em Tratamento Diretamente Observado.
- Proporção de baciloscopias positivas entre aquelas realizadas para o diagnóstico de sintomáticos respiratórios.
- Proporção de casos novos de tuberculose pulmonar que realizaram baciloscopia de escarro.
- Proporção de casos de tuberculose confirmados bacteriologicamente.
- Proporção de laboratórios com controle de qualidade.
- Proporção de casos de retratamento que realizaram o exame de cultura.
- Proporção de casos de retratamento de tuberculose.
- Proporção de casos de retratamento curados (observação do abandono).
- Proporção de casos de tuberculose com encerramento informado.
- Proporção de casos de tuberculose com HIV em andamento.
- Proporção de casos de tuberculose registrados do Sinan em tempo oportuno (270 dias para os casos com seis meses de tratamento).
- Proporção de casos de retratamento com informação de cultura em andamento e ignorado o campo da ficha em branco.
- Proporção de notificações de TB com determinado campo (essencial) da ficha de notificação/investigação da tuberculose preenchido.
- Proporção de casos extrapulmonares de tuberculose.
- Proporção de casos diagnósticos por tipo de serviço de saúde.
- Proporção de casos que realizam cultura entre os casos com baciloscopia positiva no segundo mês.
- Proporção de casos de tuberculose com encerramento preenchido como transferência.

Vigilância epidemiológica da tuberculose

A Vigilância Epidemiológica (VE) tem o propósito de fornecer orientação técnica permanente para os profissionais da saúde, a fim de auxiliá-los na tomada de decisão sobre a execução de ações de controle de doenças e agravos. O conceito mais simplificado é: **informação para ação**.

A detecção precoce de surtos ou epidemias e a imediata adoção de medidas de controle exigem rapidez de um sistema de vigilância. A tuberculose não apresenta, habitualmente, um comportamento epidêmico, pela maior lentidão da reprodução bacilar. No entanto, não há por que deixar de aplicar sobre a enfermidade os procedimentos adotados nas doenças transmissíveis agudas, considerando, evidentemente, suas peculiaridades.

Operacionalização das ações de vigilância epidemiológica

O processo de **identificação** e **notificação de casos** inicia-se com a **coleta de dados** junto às mais variadas fontes: notificação por serviços de saúde, meios de comunicação, população, escolas, creches, presídios etc. As informações assim obtidas sobre suspeitos de doenças ou agravos só devem ser consideradas após **investigação epidemiológica**, para confirmar ou descartar o caso. A investigação epidemiológica deve ocorrer sempre que for notificado um **caso suspeito** de alguma doença.

Os casos de tuberculose são notificados somente após confirmação diagnóstica, ou seja, não existe notificação de casos suspeitos. Deverão ser notificados os casos novos, recidivas, outros reingressos e transferências, utilizando-se a Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose do Sinan (Anexo A).

No Brasil, define-se como caso de tuberculose todo indivíduo com diagnóstico bacteriológico confirmado – baciloscopia ou cultura positiva – e indivíduos com diagnóstico baseado em dados clinicoepidemiológicos e em resultados de exames complementares.

- **Caso novo ou virgem de tratamento (VT)** – paciente que nunca se submeteu ao tratamento anti-TB, ou o fez por até 30 dias.
- **Retratamento ou com tratamento anterior (TA)** – pessoa já tratada para TB por mais de 30 dias e que venha a necessitar de novo tratamento por recidiva após cura (RC) ou retorno após abandono (RA). O paciente que retorna ao sistema após abandono deve ter sua doença confirmada por nova investigação diagnóstica por

baciloscopia, devendo ser solicitados cultura, identificação e teste de sensibilidade antes da reintrodução do tratamento anti-TB básico.

- **Falência –** persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. São também classificados como casos de falência aqueles que, no início do tratamento, são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação até o quarto mês, ou aqueles com positividade inicial, seguida de negativação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

Algumas das informações sobre saúde podem ser processadas por meio dos sistemas de informação do SUS. Conheça alguns deles, através dos sites:

- Mortalidade e de sobrevivência: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205
- Informações epidemiológicas e de morbidade: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203
- Dados sobre as doenças de notificação compulsória – Sinan: http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php
- Dados de Aids: http://www2.aids.gov.br/cgi/deftohtm.exe?tabnet/br.def
- Morbidade, incapacidade, acesso a serviços, qualidade da atenção, condições de vida e fatores ambientais - Indicadores de Saúde: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0201
- Informações demográficas e socioeconômicas: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206
- SIHD – Sistema de informação hospitalar descentralizado: http://www2.datasus.gov.br/SIHD/
- Siab – Sistema de informação da atenção básica: http://www2.datasus.gov.br/SIAB/
- Outros sistemas e aplicativos também podem ser visualizados no site do DataSUS: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=04

A etapa seguinte **– processamento dos dados –** compreende a reunião dos dados coletados de acordo com seu grau de importância e ordem de ocorrência, separados por semana ou mês, bairro de moradia dos doentes, unidade que notificou a suspeita do caso e região do município, estado e país. Podem ser agrupados os dados demográficos, ambientais, de morbidade e mortalidade, ou quaisquer outros que auxiliem na identificação de situações de risco. As informações finais podem ser apresentadas em gráficos, quadros e tabelas para melhor visualização dos problemas e seus determinantes.

Uma vez organizados, procede-se à análise dos dados. As informações coletadas são interpretadas buscando-se descobrir as relações causais, ou seja, se há alguma relação entre a doença ou os agravos em investigação e um ou vários determinantes.

Figura 2 – Folheto educativo sobre medidas de prevenção da TB

Charge: Luís Sá (1948).

Fonte: Serviço Nacional de Educação Sanitária/RJ, 1948. Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

Para análise dos resultados das ações é realizada a **avaliação da eficácia das medidas**, verificando-se o impacto esperado. O impacto pode ser medido por meio de indicadores de saúde. Por exemplo: o Programa de Controle da Tuberculose tem como meta curar, no mínimo, 85% dos casos, em um dado período. Ao final do prazo estipulado, deve-se avaliar se a meta proposta foi atingida ou não e que fatores foram responsáveis pelo seu alcance ou não.

A qualquer momento da ação de vigilância pode haver necessidade de se **divulgar informações** para a população, tanto para prestar contas dos resultados alcançados como para orientá-la, de forma clara, sobre alguns pontos. No processo de divulgação, dois cuidados são fundamentais: usar somente dados confiáveis e não alarmar desnecessariamente a população.

Organização da vigilância epidemiológica

Normalmente, nas unidades de saúde, inicia-se uma importante ação, que é a **investigação epidemiológica**, frente a um caso suspeito. Um dos componentes da investigação é o preenchimento da **Ficha de Investigação/Notificação de Tuberculose**, com as informações sobre as condições relacionadas ao adoecimento e à conduta adotada em relação ao indivíduo acometido ou aos seus contatos. Pode haver necessidade de outras medidas, como **busca de casos e visita domiciliar** – quando os serviços locais procuram localizar uma pessoa por meio de aerograma, telefonema ou visita ao domicílio para realizar a investigação epidemiológica.

A descoberta de um caso de tuberculose numa dada região deve desencadear três ações imediatas:

1. notificação do caso para as autoridades sanitárias da área;
2. tratamento com quimioterápicos, com a finalidade de reduzir a carga bacilar do doente como fonte de infecção e curá-lo;
3. exame dos contatos.

Conheça, no Anexo A, a Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose e, no Anexo B, o livro de Registro de Pacientes e Acompanhamento de Tratamento de Casos de Tuberculose, para verificar as informações solicitadas e o modo de preencher os formulários.

Os dados de notificação e de investigação epidemiológica de cada caso de tuberculose diagnosticado são registrados na **Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose** e notificados no **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)**. O acompanhamento do caso – por meio de baciloscopias de controle – e a atualização de informações até seu encerramento na unidade de saúde são feitos através do preenchimento do **Boletim de Acompanhamento de Casos de Tuberculose** e dos demais instrumentos recomendados pelo PNCT.

Também se impõe a investigação epidemiológica das pessoas que tiveram contato com o paciente, especialmente os coabitantes. Além disso, pode ser necessária uma busca ativa de outras fontes de infecção da doença na comunidade.

Avaliação epidemiológica das medidas de controle

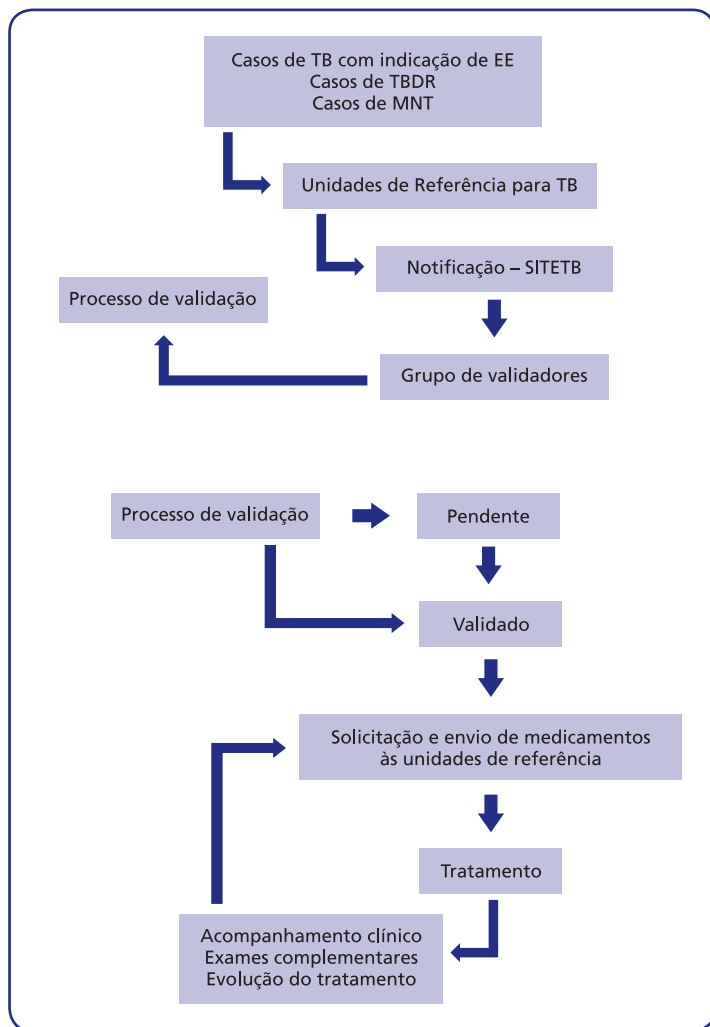
As autoridades sanitárias e as equipes de saúde (nas unidades comuns ou de Saúde da Família), de posse de um conjunto de notificações, organizam os dados em indicadores e, com essas informações, avaliam o impacto determinado pelas medidas de controle. Os principais indicadores que devem ser analisados são os coeficientes de incidência de:

- tuberculose pulmonar confirmada por baciloscopia;
- todas as formas de tuberculose;
- meningoencefalite tuberculosa no grupo de 0 a 5 anos;
- mortalidade por tuberculose.

Vigilância epidemiológica da tuberculose drogarresistente (TBDR) e tratamentos especiais

Para acompanhar a tendência e controlar o problema da TBDR e tratamentos especiais, estabeleceu-se um sistema de vigilância epidemiológica em plataforma *on line* chamado Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB). O controle implica a notificação e o acompanhamento dos casos diretamente no sistema. Todos os casos notificados são avaliados e validados, com base nas recomendações nacionais para o controle da TB, por comitê de médicos especialistas. Durante o processo de validação, a notificação pode ficar pendente, ou seja, aguardando o esclarecimento de informações. Esse processo facilita e estimula a troca de conhecimento entre os profissionais que manejam TBDR e tratamentos com esquemas especiais. Após a validação do caso, a farmácia do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga prepara e envia os medicamentos às unidades de referência descentralizadas. A síntese da gestão dos casos e dos medicamentos está esquematizada no fluxograma a seguir (Figura 3).

Conheça mais sobre o SITETB no site http://www.sitetb.org/.

Figura 3 – Fluxos do diagnóstico, tratamento e informação

Fonte: Adaptado do Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (FIOCRUZ, 2011).

Sistemas de informação

Um sistema de informação confiável é a base essencial da vigilância e do controle da tuberculose, tanto do ponto de vista epidemiológico como operacional. Antes de tudo, é importante assegurar a qualidade da informação gerada. Os sistemas de informação têm como objetivos:

- **em nível federal** – manter bancos de dados que permitam identificar a situação epidemiológica e avaliar a tendência do problema, correlacionando-as com as medidas de controle;
- **nos níveis estadual e municipal** – estabelecer fluxo de informação ágil e padronizado, que permita, em tempo hábil, assegurar a qualidade das ações e o cumprimento das metas estabelecidas para os níveis de execução;

- **em nível local** – manter um sistema de registro e notificação que alimente corretamente os demais níveis e sirva de instrumento de acompanhamento da qualidade da prestação de serviço.

Sistema de informação de agravos de notificação (Sinan)

No Brasil, a tuberculose está incluída entre as Doenças de Notificação Compulsória (DNC) em todo o território nacional, sendo estabelecido como mecanismo de notificação o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde.

O Sinan tem por objetivo coletar, transmitir e disseminar os dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das secretarias municipais e estaduais de Saúde.

Conheça mais sobre o Sinan no site http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/

O ponto de partida da informação é a coleta de dados no livro de **Registro de Pacientes e Controle de Tratamento dos Casos de Tuberculose** (Anexo B), para realizar o preenchimento da **Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose** do Sinan, adotada em todo o país.

Gerenciamento do ambiente laboratorial

O Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) é uma solução informatizada dos processos laboratoriais presentes na análise de amostras biológicas humana e não humana (MS, 2013). É um *software* livre (logo, com baixo custo), que pode ajustar-se facilmente ao fluxo dos laboratórios. O sistema GAL tem como objetivo informatizar o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, das Redes Nacionais de Laboratórios de Vigilância Epidemiológica e Vigilância em Saúde Ambiental, proporcionando gerenciamento das rotinas, acompanhamento das etapas para realização dos exames e relatórios epidemiológicos e de produção nas redes estaduais de Laboratórios de Saúde Pública. Também auxilia nas tomadas de decisões epidemiológicas e gerenciais dos laboratórios de saúde.

O sistema permite a inserção das informações geradas a partir da **Requisição de análise de exames laboratoriais** e viabiliza o registro e a busca de resultados desses exames na rede do SUS em tempo oportuno. Sua utilização deve ser incentivada, por permitir o acesso rápido às informações necessárias ao diagnóstico.

O "Livro de Registro de Baciloscopia e de Cultura para Diagnóstico e Controle da Tuberculose", utilizado pelos laboratórios integrados ou vinculados à Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, e o "Livro de Registro do Sintomático Respiratório no Serviço de Saúde" auxiliam o Programa Nacional de Controle da Tuberculose na obtenção de informações a respeito de casos suspeitos de TB e diagnósticos.

Para refletir

Imagine as consequências para um local em que não exista um sistema de informação.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Situação da tuberculose no Brasil e no mundo*. Brasília, DF, 2007. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527>. Acesso em: 13 set. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Situação da tuberculose no Brasil e no mundo*. Brasília, DF, 2007. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527>. Acesso em: 13 set. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília, DF, 2011. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf>. Acesso em: 7 nov. 2012.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Projeto MSH:* tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT, da década de 80. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, 1993. Número especial.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (Brasil). *Vigilância em saúde*, parte 1. Brasília, DF, 2011.

FIOCRUZ. *Manual do usuário do SITETB*: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose. Rio de Janeiro: ENSP, 2011. Disponível em: <http://www.sitetb.org/>. Acesso em: mar. 2014.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Guia brasileiro de vigilância epidemiológica*. Brasília, DF, 1998.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Plano nacional de controle da tuberculose*. Brasília, DF, 1999.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Tuberculose*: guia de vigilância epidemiológica. Brasília, DF, 2002.

HIJJAR, M. A. et al. Managing information for MDR-TB cases in a large country. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 9, n. 11, p. S254-255, 2005.

STYBLO, K. Estado del arte, 1: epidemiologia de la tuberculosis. *Boletin Unión Internacional Contra la Tuberculosis*, n. 53, p. 145-157, 1978.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis control 2012*. Geneva, 2013. (WHO report, 2013). Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 13 set. 2013.

II | Tuberculose: um problema de todos

4. Determinantes sociais, econômicos e culturais das doenças

Ana Lourdes da Costa Rocha, Cristina Alvim Castello Branco, Maria José Procópio, Miguel Aiub Hijjar e *Otávio Maia Porto*

Os profissionais da saúde, mais do que responsáveis pelo domínio de técnicas propedêuticas de naturezas clinicocirúrgicas, diagnósticas e terapêuticas, são parte essencial do processo civilizatório e institucional de promoção da saúde. Isso significa que precisam ter domínio do conhecimento do processo saúde e doença e colocar em suas práticas as considerações que envolvem os determinantes da saúde dos pontos de vista social, cultural, econômico e político. Nesse sentido, iremos aprofundar mais a compreensão da dinâmica do chamado processo saúde e doença, uma vez que é nesse processo que o profissional da saúde irá desenvolver suas habilidades em suas práticas profissionais.

Conceito de saúde e doença e o papel do profissional da saúde

Comecemos pelos conceitos de saúde e doença, avançando sobre as bases etimológicas das duas palavras. O vocábulo saúde tem, em suas acepções, a noção de uma série de circunstâncias que se compreende como um conjunto de qualidades e características com as quais se apresenta ou um conjunto de condições em que se encontra em determinados momentos. De modo geral, a doença seria o conjunto de alterações em relação ao estado de saúde. Sendo assim, a saúde e suas alterações são compreendidas como um conjunto de valores que resultam da dinâmica econômica, base que constrói desde o lugar socioeconômico das pessoas em relação a esses valores até os símbolos, mitos e desejos em busca deles.

A dinâmica socioeconômica e cultural que coloca as pessoas em um lugar em relação ao processo saúde e doença e transforma a saúde em

valor simbólico, e até como fetiche de mercadoria, como já vimos anteriormente, é o chamado processo saúde e doença. Este vai além da simples produção de algo (mesmo que saúde), uma vez que, sendo um processo socioeconômico, ele não se reduz a meramente uma linha de produção, como numa empresa. Na verdade, o processo saúde e doença envolve o fruto de sistemas econômicos que concentram resultados entre poucos e distribuem lugares na sociedade que geram fragilidades, discriminações, estilos críticos de viver e estar no mundo.

Importa que se tenha a compreensão que tal processo também não é uma mera ferramente técnica que pode ser ajustada, como se faz em um processo produtivo qualquer. Como vimos anteriormente, ao lermos o resumo do relatório sobre a Conferência dos Determinantes Sociais da Saúde, a consciência intelectual do processo resulta em uma atitude política, que se coloca no campo das políticas públicas e na esfera das disputas políticas. Como tal, o profissional da saúde, que é parte dessas atitudes e disputas, precisa compreender duas coisas essenciais: independente de se imaginar apolítico ou antipolítico, a sua função inerentemente é política, como sujeito de contínuas relações humanas, que fazem parte da dinâmica que determina os lugares das pessoas no processo saúde e doença, determinados por componentes sociais, econômicos e sociais.

Mesmo que haja muitas críticas de natureza filosófica sobre a realidade do sujeito da história, não se perdeu a dinâmica dos indivíduos no processo social baseado em classes e na distribuição e no consumo da produção. Os profissionais da saúde não podem perder de vista que os conceitos aqui expostos fazem severas críticas ao seu papel de meros agentes da saúde como um bem de serviço, e não como agentes da ação que gera direitos, é universal e equânime.

Se compreendermos que há um processo que envolve conflitos de classes, dinâmicas econômicas discriminatórias e que esse processo coloca as pessoas num determinado lugar em relação à saúde, imediatamente se entende o papel de cada profissional, mesmo quando este se encontra numa sala de consulta, na relação entre ele e uma pessoa com problemas de saúde. A atitude do profissional da saúde nesse momento não se esgota ao final da consulta com os pedidos e receituários. Na verdade, essa relação tem um prolongamento, que se estende em sentido prévio e posterior à consulta como determinantes sociais do processo saúde e doença.

Falar em atitudes não significa desdobrá-las em milhões de possibilidades. Pelo contrário, são poucas as atitudes que passam necessariamente pela compreensão de que as estruturas de saúde com seus profissionais

são parte da distribuição de direitos e da sustentação da universalidade. No ano de 2013, corporações dos profissionais médicos da saúde fizeram severas críticas à importação de médicos estrangeiros para operarem nos serviços públicos do Brasil. À primeira vista, tratava-se de uma mera reação dos médicos brasileiros em defesa de seu trabalho e da qualidade profissional desse trabalho. Mas a evolução do debate veio expor a verdadeira disputa. Houve naquele momento uma disputa do lugar profissional dos médicos em relação ao processo saúde e doença, quando se destacou o discurso daqueles que negam esse processo e resumem tudo a mercadoria e ao mérito econômico das pessoas ao ter dinheiro para comprá-la.

Ainda resta a questão da individualidade a ser abordada. E aqui tratamos igualmente tanto do profissional da saúde como do doente que ele assiste. Nem o profissional de saúde é o "salvador da pátria" e nem a pessoa doente resulta de um processo que produz as mesmas e padronizadas situações. Em relação ao profissional, embora este não seja o herói da causa da saúde, ele é parte privilegiada no processo de educação para a saúde, prevenção de doenças e recuperação da saúde. Isso significa que é essencial ao seu currículo de aprendizado o conhecimento das três práticas descritas em relação à saúde e à doença. E, mais ainda, é necessário que ele tenha um largo domínio sobre os modelos aplicados ao desenvolvimento de novos conhecimentos científicos e tecnologias daí decorrentes. Esse domínio é essencial para que haja crítica quanto às inovações tecnológicas e ao uso e à aplicação das tecnologias.

Modelo científico compreende um conjunto de regras para desenvolver experiências e observar realidades a fim de produzir novos conhecimentos, corrigir e integrar conhecimentos que já existem. No desenvolvimento de novas tecnologias em saúde e no uso das existentes, usam-se observações em populações, daí se extraindo conclusões através de cálculos bioestatísticos.

Os profissionais da saúde não são sacerdotes do credo do consumo conspícuo da tecnologia. Hoje se tem conhecimento das "manipulações" feitas em congressos financiados por empresas produtoras de tecnologia, e burlas são encontradas até em revistas científicas. Por isso, se desenvolveram várias **instituições** governamentais e independentes com o intuito de avaliar tecnologias e suas aplicações. Revistas dessas instituições estão sistematicamente produzindo revisões de trabalhos científicos em todo o mundo.

Avaliação de tecnologia é feita durante o processo de desenvolvimento de uma nova tecnologia, usando-se métodos bioestatísticos dos dados obtidos em observações de uso da tecnologia em populações. A avaliação é usada para se observar como a tecnologia está sendo utilizada e quais os resultados obtidos. Com isso podem ser realizadas comparações entre tecnologias diferentes e avaliações das vantagens obtidas em relação ao custo e benefício das mesmas. Ademais, pode-se medir o impacto econômico e social do uso de determinadas tecnologias. Existem várias instituições em diversos países dedicadas à avaliação de tecnologia; no Brasil, além do trabalho de várias universidades e da Fiocruz, ainda se conta com a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

Mesmo que a credibilidade das empresas seja essencial para seu sucesso econômico, e, portanto, não lhes interessaria a mentira científica, a verdade é que as técnicas de marketing, as divulgações nos meios de comunicação e as manipulações de psicologia social são práticas amplas no mercado privado. O profissional da saúde deve avançar no conhecimento do método científico em desenvolvimento de tecnologias e ter acesso aos efeitos da propaganda e marketing. Com frequência, esse profissional se depara com pacientes em busca de produtos que conheceram através da mídia, de seus contatos pessoais e até da internet.

Não sendo o número par dos “salvadores da pátria”, o profissional da saúde também não é o número ímpar do consumo em saúde. Nesse caso, ele é o duplo ou, como se usa na linguagem policial, pode ser a “mula” dos produtos da indústria de biotecnologia. Mesmo excluindo esse papel, ainda lhe resta, como indivíduo, ser parte de políticas públicas (todas sujeitas a críticas), mesmo que opere no setor privado, e se colocar no mundo carregando a consciência socioeconômica, cultural e política que determina o lugar das pessoas em relação à saúde e à doença.

Os indivíduos carregam seu próprio patrimônio genético, sua história de vida, seu lugar na sociedade e seus valores e crenças culturais. Todo esse conjunto faz parte essencial do processo saúde e doença e, por isso, não é um mero produto padronizado e acabado. As diferenças individuais estão presentes, mesmo que se encontrem valores estatísticos que apontem para medidas centrais, como é o caso da média e das medianas. A individualidade, na prática de saúde pública, é tão importante quanto compreender o papel redistributivo que existem nas políticas públicas e na distribuição da dinâmica da economia capitalista. Parece algo de uma difícil prática, mas é aí que reside o momento histórico do profissional da saúde.

Em síntese, o profissional da saúde não apenas precisa ter uma visão em 360º como deve transformar, numa imagem lógica e científica, o território onde se encontra no seu lugar prático. Para sintetizar esse lugar prático, repetimos o que foi mencionado sobre o momento da história: agir simultaneamente no local e no universal.

Empírico significa com base na experiência ou na observação, metódica ou não. Na Antiguidade, os médicos e físicos eram chamados *empirici* porque, em oposição aos *dogmaci* e aos *mehtodic*, baseavam seus conhecimentos na experiência prática, deixando em segundo plano a teoria.

O caráter técnico e científico implica que as práticas para intervenção no processo saúde e doença não devem ter um caráter empírico, mas, sim, devem ser guiadas pelo conhecimento científico e pelo desenvolvimento tecnológico. Para buscar a melhoria das condições de saúde do povo, as políticas públicas devem atuar também sobre seus determinantes, ou seja, intervir no processo de saúde e doença para produzir melhores níveis de saúde nos indivíduos e nas coletividades. O sistema de saúde deve atuar articulada e integralmente nas prevenções primária, secundária e terciária, com redução dos riscos de doença, sequelas e óbito.

Determinantes sociais, econômicos e culturais ligados ao risco de adoecimento por TB – fatores relacionados à infecção e ao adoecimento e indicadores sociais

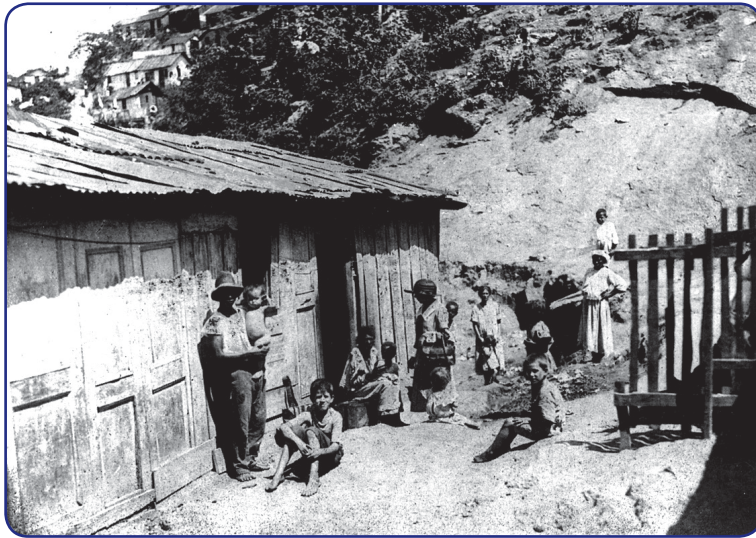
Foto 1 – Visitadora em ação, no início dos trabalhos da Inspetoria de Profilaxia da TB

Fonte: Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

Foto 2 – Cadastro torácico dos índios do Xingu pelo Serviço de Unidades Aéreas de Saúde (SUSA-SNT), em 1950

Fonte: Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

A tuberculose (TB) é um grave problema de saúde pública por sua contínua disseminação, agressiva evolução e pela possibilidade de recidiva e reinfecção endógena. Essa doença acompanha a humanidade há milênios e se disseminou em todos os continentes com a rota da colonização. Mesmo considerando a antiguidade e a complexidade de sua reprodução entre os povos, existem alguns fatores que facilitam o controle da tuberculose. Por essa razão, os profissionais da saúde, particularmente os que atuam nos grandes centros urbanos, convivem com essa realidade desde sua formação e devem estar preparados para lidar com ela.

Diagnosticar e iniciar o tratamento o mais rápido possível é uma efetiva medida prática para salvar vidas e recuperar a saúde dos enfermos.

Antes do advento da quimioterapia, 50% dos doentes não tratados morriam, 25% tornavam-se crônicos e 25% curavam-se espontaneamente. Hoje, o método de redução da TB mais efetivo é a busca de casos e seu tratamento adequado.

Os atuais esquemas quimioterápicos têm eficácia alta, atingindo patamares de cura acima de 90%. Um tratamento completo dura seis

meses, no mínimo. Para o sucesso do tratamento, é fundamental que o médico e a equipe de saúde trabalhem para o doente aderir ao tempo e à prescrição de medicamentos e exames, evitando o uso irregular dos remédios e o **abandono do tratamento** antes do seu término.

Entre outros fatores, para a suspeição de um caso de TB, o profissional da saúde deve considerar a história socioeconômica, a idade, o estado imunológico e nutricional, o abuso no consumo de álcool, além da existência de comorbidades, em particular a Aids.

Atingindo principalmente as pessoas na fase adulta – 70% dos doentes têm entre 15 e 59 anos –, a TB tem significados epidemiológicos distintos segundo as faixas de idade. Entre 15 e 29 anos, na maior parte das vezes, ela reflete a tuberculose primária de pessoas recém-infectadas. Portanto, quando os índices de formas primárias são elevados, há grande possibilidade de haver muitas fontes de infecção na região.

Os estados imunológico e nutricional guardam íntima relação com o risco de adoecimento; a avaliação nutricional e imune, mesmo que não aprofundada do ponto de vista laboratorial, deve ser feita. Várias doenças, como diabetes, neoplasias e Aids, principalmente por interferirem nas defesas imunes, podem afetar a história natural da tuberculose. O alcoolismo crônico – que envolve queda da imunidade, desnutrição, fragilidade social e exposições a situações de risco – é um importante problema associado. A TB não apenas é mais frequente entre os alcoólatras crônicos, como os fatores comportamentais associados ao alcoolismo interferem na adesão ao tratamento, assim como o maior risco de hepatopatia traz entraves para a recuperação do doente. O uso de drogas imunossupressoras constitui elevado risco em pessoas já infectadas, que passam a estar mais sujeitas ao adoecimento.

Pode-se inferir que, no espaço urbano (favelas, mocambos, alagados, invasões), populações agrupadas em calamidades públicas, populações que vivem em ambientes socialmente fechados (escolas, creches, presídios, casas correcionais, abrigos sociais ou idosos etc.) e pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) teriam alto potencial de manutenção da endemia de tuberculose. Nos espaços periurbano e rural, as populações indígenas possuem elevado risco de evolução da endemia.

Fatores preditivos para suspeição de tuberculose

Diante de um indivíduo com possibilidade de ser portador de tuberculose, o profissional da saúde deve considerar abrir investigação diagnóstica diante dos seguintes fatores: idade, estado imunológico e nutricional e comorbidade.

Na lista a seguir indicamos algumas circunstâncias:

- Renda familiar baixa
- Educação precária
- Habitação ruim/inexistente
- Famílias numerosas
- Adensamentos comunitários
- Dificuldade de acesso aos serviços de saúde
- Alcoolismo, tabagismo e drogas
- Doenças infecciosas associadas
- Desnutrição alimentar
- Fragilidade da assistência social

A comparação entre os indicadores da situação da TB e os indicadores sociais apresenta, de forma nítida, uma associação dos piores quadros de TB, com indicadores sociais de baixo desenvolvimento humano.

Nas Américas, as taxas de incidência têm variado historicamente, quando se comparam os dados referentes à ocorrência da doença nos países desenvolvidos com os dados dos países ditos em desenvolvimento. As diferenças das incidências da TB entre os países são enormes, observando-se grupos de países com taxas elevadas até aquelas em que a incidência é quase residual, havendo um grupo maior com incidências intermediárias.

Quadro 1 – Estimativa de incidência da TB nos países das Américas, com vinte anos de diferença (1991 a 2011) e apresentação do Índice de Desenvolvimento Humano (1990 e 2012)

Faixa de Incidência da Tuberculose 1991			Faixa de Incidência da Tuberculose 2011		
>85/100.000	>25 a 85/100.000	<25/100.000	>85/100.000	>25 a 85/100.000	<25/100.000
Peru - 303 IDH: 0,619	Brasil - 81 IDH: 0,590	Cuba - 23 IDH: O,681	Haiti - 222 IDH 0,456	[R.] Dominicana - 65 IDH 0,702	México - 23 IDH: 0,775
Haiti - 247 IDH: 0,399	Suriname - 71 IDH*	Bahamas - 23 IDH*	Bolívia - 131 IDH: 0,675	Equador - 62 IDH: 0,724	T. Tobago - 21 IDH: 0,760
Bolívia - 244 IDH: 0,557	Guatemala - 64 IDH: 0,464	[R.] Dominicana - 15 IDH*	Guiana - 110 IDH: 0,636	Guatemala - 61 IDH: O,581	Uruguai - 21 IDH: 0,792
Equador - 166 IDH: 0,635	Paraguai - 63 IDH: 0,578	T. Tobago - 12 IDH: 0,685	Peru - 101 IDH: 0,741	Panamá - 48 IDH: 0,780	Chile - 18 IDH: 0,819
[R.] Dominicana - 142 IDH: 0,584	México - 62 IDH: 0,654	EUA - 12 IDH: 0,878		Paraguai - 45 IDH: 0,669	Bahamas - 13 IDH: 0,794
Honduras - 127 IDH 0,456	El Salvador - 61 IDH: 0,528	Canadá - 8,3 IDH: 0,865		Suriname - 44 IDH: 0,684	[R.] Dominicana - 13 IDH: 0,745
Nicarágua - 103 IDH: 0,479	Argentina - 57 IDH: 0,701	Jamaica - 6,6 IDH: 0,642		Honduras - 43 IDH: 0,632	Costa Rica - 12 IDH: 0,773
Guaiana - 89 IDH 0,502	Chile - 55 IDH: 0,702	Granada - 4,6 IDH*		Brasil - 42 IDH: 0,730	Cuba - 9,3 IDH: 0,780
	Colômbia - 52 IDH: 0,600	Antigua - 3,6 IDH*		Belize - 40 IDH: 0,702	Antigua - 6,9 IDH: 0,760
	Panamá - 47 IDH: 0,666	Barbados - 2,3 IDH: 0,760		Nicarágua - 40 IDH: 0,599	Jamaica - 6,6 IDH: 0,730
	Costa Rica - 47 IDH: 0,663			Colômbia - 34 IDH: 0,719	Canadá - 4,5 IDH- 911
	Belize - 40 IDH: 0,653			Venezuela - 33 IDH: 0,748	Granada - 4,1 IDH: 0,770
	Venezuela - 35 IDH: 0,635			El Salvador - 27 IDH: 0,680	EUA - 3,9 IDH: 0,936
	Uruguai - 27 IDH: 0,693			Argentina - 26 IDH: 0,811	

Fonte: Wold Health Organization (2011).
IDH: *Ausência de informação

Por outro lado, a observação atenciosa do Quadro 1 identifica que, em 20 anos, houve uma queda na incidência da tuberculose, que variou da metade a dois terços, entre 1991 e 2011, nos países das Américas. Essa redução é percebida com uma simples panorâmica do quadro, quando os países mudam de posição relativa aos outros, reduz o número de países localizados na faixa de maior incidência, e há um deslocamento geral para as colunas à direita do quadro, que representam incidências mais baixas em comparação com 1991 e 2011.

Tomando por base as metas da OMS de reduzir a prevalência e as mortes por tuberculose em 50% até 2015, em comparação com o ano de 1990, vemos que essa situação é muito favorável nas Américas. Entre os países de alta prevalência, ocorreram reduções na incidência da doença que até ultrapassam a meta, assim como também ocorreu entre os países de média prevalência. Encontramos algumas exceções em que não houve essa redução, como Guatemala, Paraguai, Panamá, Belize, Venezuela e Uruguai.

Quando observamos o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) desses países, aprendemos algo sobre a íntima relação entre viver em condições de pobreza mais ou menos acentuada e adoecer por tuberculose. O IDH é uma medida comparativa de "riqueza", "alfabetização", "educação", "esperança de vida", "natalidade" e outros fatores para os diversos países do mundo. É uma maneira padronizada de avaliação e medida do bem-estar de uma população, especialmente do bem-estar infantil. É usado para distinguir se o país é "desenvolvido", "em desenvolvimento" ou "sudesenvolvido" e para medir igualmente o impacto de políticas econômicas na "qualidade de vida".

Os países são classificados segundo quatro grandes categorias com base em seu IDH e na comparação entre si de acordo com cada observação do índice. Portanto, a classificação do índice em **muito alto**, **alto**, **médio** e **baixo desenvolvimento humano é relativo ao valores obtidos do conjunto de países**. Desse modo, os limites do ano de 1990 são distintos dos de 2012 segundo as seguintes variações: Baixo – era 0,315 em 1990 e 0,466 em 2012, e assim por diante: Médio 419 e 640/ Alto 605 e 758 / Muito Alto 773 e 905.

O índice foi desenvolvido em 1990 pelo economista paquistanês Mahbub ul Haq e pelo economista indiano Amartya Sen.

A tuberculose, embora sensível ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) das populações, não irá se modificar na mesma velocidade com que tais índices podem ser modificados. Ela sempre se modificará, mas sua velocidade numérica de mudança pode ser inferior, dependendo da natureza dessa mudança. As estimativas de incidência da TB nas Américas demonstram sua relação com o IDH, mas existem outras modi-

ficações que podem ser mais explosivas, como o caso da grave crise no Haiti, com um terrremoto devastador sobre seu território, ou, ao contrário, os casos do Peru e Equador, que têm IDH alto e, no entanto, ainda possuem alta incidência de tuberculose.

É muito provável que parte das diferenças existentes represente ações específicas de natureza política em torno do controle da TB, havendo maior ou menor intensidade em torno das ações de controle. Cuba, por exemplo, que teve uma variação de 14% no valor do seu IDH (até porque, em 1990, o IDH já era alto), obteve, no entanto, uma redução de 250% na incidência de TB.

Mesmo sendo a TB uma doença curável, nos deparamos com várias dificuldades para seu controle, o que leva à necessidade de uma reflexão sobre os fatores que não são exclusivamente da área da saúde, mas que interferem nos esforços preventivos e terapêuticos.

Vulnerabilidade é o conjunto de fatores de natureza biológica, epidemiológica, social, cultural e política cuja interação amplia ou reduz o risco ou a proteção de um grupo populacional frente a uma determinada doença, condição ou um dano.

Para nos auxiliar na reflexão sobre os fatores que dificultam um trabalho eficaz na área da TB, o conceito de vulnerabilidade, que vai além da noção de risco, nos permite uma aproximação do contexto da população mais atingida pela TB, possibilitando, assim, uma análise mais ampla do que apenas a dos fatores específicos da área da saúde.

Quando falamos em vulnerabilidade estamos não apenas identificando as situações em que as pessoas correm maior ou menor risco de se expor a uma infecção, mas, sim, procurando fornecer informações de forma que cada pessoa perceba se tem maior ou menor chance de se infectar ou de se proteger.

O Quadro 2 foi compilado para permitir melhor entendimento dessas definições dentro da realidade da tuberculose.

Quadro 2 – Tipos de vulnerabilidades

Vulnerabilidades	Definição	Exemplos
Individual	Está relacionada, principalmente, com os comportamentos adotados pelo indivíduo e que podem favorecer a infecção e a não adesão ao tratamento.	Falta de informação sobre as formas de transmissão e prevenção da TB, ou não entendimento acerca do tratamento. Pouca motivação ou sensibilização pessoal para o tratamento, que pode resultar na não adesão ao tratamento e no abandono do mesmo. Baixa autoestima e falta de confiança para adotar medidas preventivas, incluindo hábitos de vida mais saudáveis. Alcoolismo e uso de outras drogas – falência do tratamento, falta de adesão. Desnutrição. Condições de moradia.

Quadro 2 – Tipos de vulnerabilidades (cont.)

Vulnerabilidades	Definição	Exemplos
Social	Aspectos econômicos e sociais que aumentam a vulnerabilidade: IDH, crenças e valores; desigualdades social, de gênero, de raça, idade etc; discriminação, perseguição; qualidade de vida local.	Pobreza. Falta de moradia. Falta de acesso aos meios de comunicação, aos serviços de saúde e aos meios de prevenção. Preconceitos e discriminações (social/racial/étnica). Pobreza (reduz a imunidade, direitos sociais não respeitados), alimentação inadequada (risco dos efeitos colaterais), aglomerações urbanas. Conhecimento inadequado relativo à TB. Questão de gênero – homens apresentam maior tendência a não tratar corretamente da doença; papel da mulher na rede familiar e maior frequência nos serviços de saúde. Pacientes com baixo nível de escolaridade têm dificuldades de entender as informações sobre doença e tratamento; a busca por emprego, muitas vezes, leva o paciente a sair para outra cidade e, consequentemente, ao abandono do tratamento. Desemprego – provoca falta de recursos para deslocamento até a unidade de saúde e para alimentação. Condições ambientais e socioeconômicas.
Programática ou institucional	Diz respeito ao quanto as políticas públicas respondem/amparam com relação aos diversos aspectos da infecção, ao desenvolvimento de ações voltadas para a prevenção e assistência à TB, envolvendo instituições governamentais, não governamentais e sociedade civil, buscando a integração desses serviços na promoção da saúde do indivíduo.	Falta de divulgação de informações pelos meios de comunicação. Precariedade na coleta, no registro e na análise de informações. Dificuldade de comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, afetando sua comunicação e relação. Ausência ou inacessibilidade aos meios de prevenção e promoção à saúde. Falta de comprometimento da equipe de saúde, integração com o Programa da Saúde da Família (PSF) e participação efetiva de gestores. Falta de medicamento, gestão (intersetorialidade, equipe), rede de referência e contrarreferência. Desempenho da equipe multidisciplinar de saúde (relação paciente/profissional de saúde: "escuta" da realidade do paciente). Organização do serviço e qualidade da assistência – as unidades de saúde não têm estrutura adequada para fazer o tratamento; muitas vezes faltam remédios. Profissionais desinteressados ministram orientações nem sempre adequadas. Precariedade da estrutura da saúde afeta a qualidade do diagnóstico, a disponibilidade e a distribuição de remédios, a detecção e o controle dos comunicantes, o acompanhamento e a supervisão. Falta de apoio social e familiar a pacientes que usam drogas, álcool ou que pertencem a famílias desestruturadas.

Fonte: Adaptado de Lorenzo (2006).

É importante entender que a relação entre as vulnerabilidades apresentadas não é estática, ou seja, elas devem ser analisadas a partir de um contexto específico, em que os fatores interagem de forma a se obter uma visão integral da situação do sujeito.

Como exemplo, podemos notar que a falta de informação ou a não compreensão sobre a maneira como a TB é transmitida, bem como o fato de esta ser uma doença curável, contribuem para os altos níveis de estigma e discriminação contra as pessoas com TB, impedindo muitas vezes a adesão ao tratamento, podendo provocar, inclusive, o seu abandono.

Fica claro que, ao reconhecer a TB como um problema multifatorial, torna-se necessário trabalhar no enfoque da multissetorialidade para que haja resultados que reflitam no trabalho dos serviços de saúde e levem a população a assumir a sua parte na prevenção e no controle da TB.

Dessa maneira, as estratégias que visam controlar a disseminação da TB em determinada sociedade devem levar em conta esses vários fatores. Considerando suas características epidemiológicas e clínicas, assim como os requisitos para sua prevenção, tratamento e controle, fica claro também que as intervenções em matéria de diagnóstico, assim como a conduta profilática e terapêutica, devem ser socioculturalmente apropriadas, isto é, fundamentadas no próprio contexto local. Dessa forma, a **prevenção estará sempre vinculada a direitos humanos, cidadania**, tendo como referência as diretrizes do SUS e reconhecendo a importância do trabalho multissetorial no controle da TB.

Para refletir

Como é desenvolvido o trabalho intersetorial nas ações de tratamento e controle da TB em sua área de trabalho?

Referências

CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 2. Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 30, jun. 2004. Suplemento 1.

DEMISSIE, M.; LINDTJOM, B. Gender perspective in health: does it matter in tuberculosis control? *Ethiopian Journal of Health Development*, Addis Ababa, v. 17, n. 3, p. 239-243, 2003.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Tuberculose*: guia de vigilância epidemiológica. Brasília, DF, 2002.

HOUAISS, A. *Dicionário Houaiss da língua portuguesa*. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001.

HUDELSON, P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. *Tubercle and Lung Disease*, Edinburgh, v. 77, n. 5, p. 391-400, Oct. 1996.

LORENZO, C. Vulnerabilidade em saúde pública: implicações para as políticas públicas. *Revista Brasileira de Bioética*, Brasília, DF, v. 2, n. 3, 2006.

MUÑOZ SÁNCHEZ, A. I.; BERTOLOZZI, M. R. Pode o conceito de vulnerabilidade apoiar a construção do conhecimento em saúde coletiva? *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 319-324, mar./abr. 2007.

PORTO, A. Representações sociais da tuberculose: estigma e preconceito. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 41, p. 43-49, 2007. Suplemento 1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Estimated tuberculosis (TB) cases and deaths, 1990 a 2011*. Geneve, 2011. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/tb/cases/atlas.html?filter=filter4,Americas&indicator=i2&date=2010>. Acesso em: 2012.

UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME. *International human development indicators*. [S.l.], 2011.

5. Epidemiologia da tuberculose

Miguel Aiub Hijjar, Caroline Cyriaco, Gilmário Teixeira Mourão, Otávio Maia Porto e *Jorge Luiz da Rocha*

Nos tópicos anteriores discutimos os determinantes sociais, econômicos e culturais da TB, e isso pertence ao campo da análise epidemiológica. Agora vamos apresentar alguns instrumentos que permitem conhecer a magnitude do problema e medir sua relação com muitas variáveis.

Os profissionais da saúde, ao notificar os casos de TB que diagnosticam e ao informar as mortes por essa doença, a evolução do tratamento, as medidas de prevenção que realizaram e as investigações epidemiológicas, estão gerando dados que se transformam em informações sob a forma de indicadores. Estes servem para o planejamento das ações, a supervisão e a avaliação destas e para orientar políticas públicas, inclusive conduzir pesquisas em torno de novos recursos. Na organização e na prática da assistência, os indicadores de tuberculose são elementos úteis para auxiliar o esclarecimento diagnóstico, as tomadas de decisões sobre o tratamento e para o acompanhamento da efetividade dos esquemas.

Indicadores epidemiológicos da tuberculose

Sobre a etiopatogenia da TB, devem-se reconhecer três estágios principais que geram indicadores epidemiológicos úteis. São eles: de infectados, de doentes e mortes.

Quais os principais indicadores?

Você pode relembrar as notificações sobre casos de tuberculose voltando ao Capítulo 3, item "Operacionalização das ações de vigilância epidemiológica".

Variáveis são as medidas que se fazem sobre a característica de um objeto de estudo. Em saúde, normalmente esse objeto é a população humana ou uma amostra dela (mas pode ser qualquer coisa quantificável). As variáveis podem ser quantitativas, que são aquelas medidas em escalas numéricas, ou qualitativas (ou categóricas), definidas por categoriais ou classificações dos indivíduos. As variáveis quantitativas podem ser discretas, quando somente podem ser usados números finitos ou infinitos e, portanto, valores inteiros (número de pessoas com tuberculose, crianças infectadas etc.); ou contínuas, cuja escala usa valores fracionários (pressão arterial, peso etc.). As variáveis qualitativas também se dividem em nominais (sexo, cor, doentes etc.) ou ordinais, quando existe um ordenamento (escolaridade, estágio de uma doença etc.).

O principal indicador no estágio de infecção toma como variável a população infectada, podendo-se, assim, calcular a probabilidade de uma pessoa, que vive em determinado lugar, ser infectada pelo bacilo da tuberculose. A esse indicador se nomeia **Risco de infecção** e é muito útil, pois, ao contrário dos demais indicadores, que dependem da demanda das pessoas aos serviços de saúde, os estudos são feitos na própria população. Outro indicador muito importante é o de **Morbidade** – número de doentes –, que trabalha com os dados de doentes registrados e notificados. E, finalmente, temos os indicadores de **Mortalidade** – número de mortes pela doença que dependem das Declarações de Óbito.

Efetividade diz respeito à implementação e ao aprimoramento de objetivos, independentemente das insuficiências de orientação e das falhas de especificação rigorosa dos objetivos iniciais declarados do programa. Organizações são efetivas quando seus critérios decisórios e suas realizações apontam para a permanência, estruturam objetivos verdadeiros e constroem regras de conduta confiáveis e dotadas de credibilidade para quem integra a organização e para seu ambiente de atuação (IPEA – Texto para Discussão n. 787 Programas Sociais: efetividade, eficiência e eficácia como dimensões operacionais da avaliação).

Indicadores epidemiológicos são nomeados no plural, uma vez que se desdobram em indicadores específicos para certos grupos de idade, outros para as localidades, para sexo, para as formas da tuberculose e assim por diante. Vale esclarecer que esses indicadores são calculados pela relação entre os dados de infectados, doentes e mortes e a respectiva população específica ou geral, quando for o caso.

Na Parte III, Capítulo 6, você encontrará mais informações sobre a etiopatogenia da TB.

Tendência, em epidemiologia, é o termo usado para o estudo de dados de séries históricas de uma mesma região. Quando uma série de indicadores, ao longo do tempo, é plotada num gráfico, ela pode formar uma curva que permite avaliar se os indicadores estão subindo ou descendo. Em estatística, nem sempre essa curva fica muito clara. Nesses casos, são feitos cálculos chamados de regressão linear, a qual ajusta a série de indicadores numa reta, permitindo avaliar a tendência temporal do indicador.

Morbidade

Que indicador é este?

A notificação dos casos diagnosticados de tuberculose gera os indicadores de morbidade. Uma vez diagnosticado, o caso continua sendo de interesse em saúde até que o paciente se cure. Como isso leva um tempo, existem dois tipos principais de tais indicadores. Se a ideia é mensurar o tamanho do problema da tuberculose e sua tendência ao longo de períodos distintos, teremos, assim, a **Incidência da Tuberculose**, que se refere ao total de casos novos diagnosticados em determinado período, e a **Prevalência da Tuberculose**, que é o total de casos ainda em tratamento, que vieram do período anterior, somados aos casos novos do período.

Da mesma forma que os indicadores de mortalidade, os indicadores de morbidade podem se desdobrar segundo local de ocorrência, forma da tuberculose, idade, gênero, profissão e assim por diante. São calculados segundo a população. Nesse caso, em vez de o valor ser expresso em percentagem, ele é apresentado como 1 caso para cada 100 mil pessoas, para não se trabalhar com números decimais. Os principais indicadores são:

Incidência da tuberculose

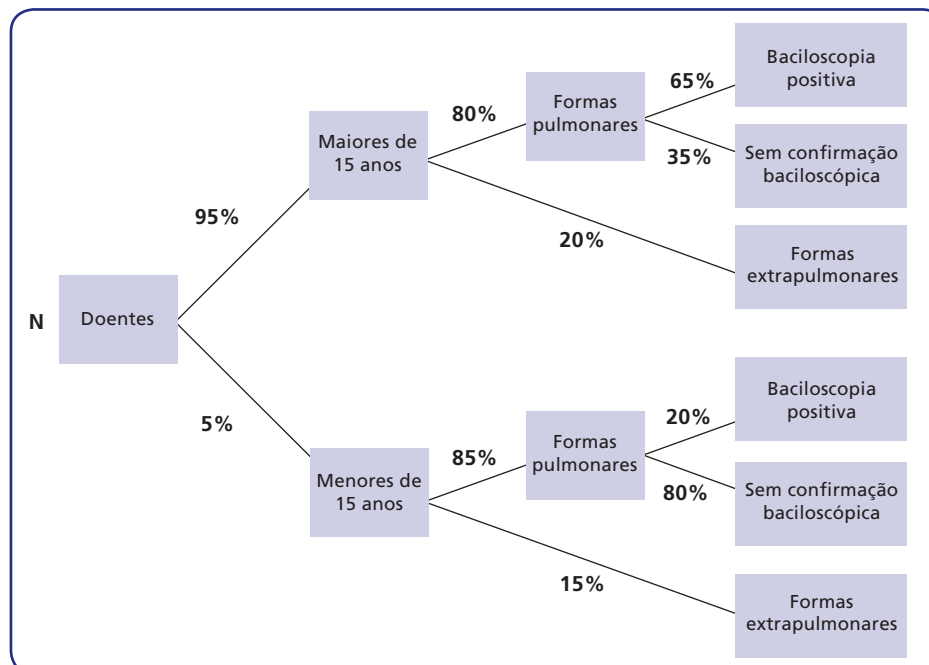
$$\frac{\text{Total de casos novos de tuberculose}}{\text{População}} \times 100 \text{ mil}$$

Prevalência da tuberculose

$$\frac{\text{Total de casos novos e casos ainda em tratamento do período anterior}}{\text{População}} \times 100 \text{ mil}$$

A incidência ao se trabalhar com os casos diagnosticados em determinado período (normalmente 1 ano) e a prevalência com o estoque de casos de tuberculose em tal período são muito úteis para avaliar as ações de diagnóstico de casos. Mas elas precisam ser comparadas com outras análises, para que se tenham noções mais acuradas das verdadeiras dimensões do problema. Um caso novo de tuberculose nem sempre representa uma transmissão recente; por isso, uma análise muito útil é a distribuição percentual dos casos diagnosticados, segundo a forma da tuberculose e a idade dos pacientes.

Tomando por base a realidade da distribuição dos casos de tuberculose por forma e idade dos pacientes, foi possível criar um modelo que representa um padrão de comportamento epidemiológico brasileiro. Esse modelo pode ser usado para comparação com os dados obtidos das notificações de determinado local e tempo. Por exemplo: se o número de formas extrapulmonares em crianças se apresenta muito maior que a média esperada, há que se indagar por que: será que estaria ocorrendo surto de meningite tuberculosa?

Figura 1 – Distribuição de tuberculose no Brasil segundo idades e formas clínicas

Fonte: Adaptado de Fundação Nacional de Saúde (2002).

A taxa de incidência está diretamente relacionada com a qualidade e a cobertura das ações de descoberta de casos e com os exames bacteriológicos realizados.

A incidência de casos notificados pode não expressar a verdadeira situação epidemiológica, por depender tanto dos critérios utilizados para o diagnóstico quanto da intensidade com que se faz a busca dos casos e, inclusive, da própria eficácia do sistema de notificação. Uma das dificuldades para o dimensionamento do problema é a sua dependência em relação à notificação dos casos.

Outro aspecto importante é a definição de **caso novo**, pois nela podem incluir-se casos positivos ao exame direto do escarro, casos positivos somente à cultura, casos sem confirmação bacteriológica e casos sem exame bacteriológico. Apesar disso, é de grande utilidade epidemiológica, quando se alcança elevada cobertura de busca, acompanhada de uma extensa e adequada utilização do exame bacteriológico para o diagnóstico.

Para contornar essa dificuldade, procura-se examinar **a tendência da notificação de casos bacilíferos por grupos etários**, especialmente nos grupos adultos mais jovens; esse é um bom indicador da evolução do problema. A incidência da tuberculose bacilífera no grupo etário de 15 a 29 anos tende a refletir melhor a verdadeira situação da tuberculose em um país, pois traduz melhor a ocorrência de casos derivados de infecções recentes. Entretanto, nos países onde a cobertura com a vacina BCG é alta, pelo efeito direto da vacinação, a incidência da tuberculose contagiosa nesse grupo etário não é um indicador confiável da tendência do problema da tuberculose, porque superestima a diminuição real da situação da doença.

O Quadro 1, a seguir, feito por Clancy et al. (1991), classifica a situação epidemiológica de determinada região tomando por base o coeficiente de incidência de tuberculose. É bastante útil como medida de julgamento da gravidade do problema.

Quadro 1 – Níveis de gravidade para o risco de tuberculose conforme as taxas de incidência

Coeficiente de Incidência	Risco
>1.000/100.000	Epidemia
>100/100.000	Alto risco
≈50/100.000	Médio risco
≈10/100.000	Baixo risco
1/100.000	Em eliminação
0,1/100.000	Eliminada

Fonte: Adaptado de Clancy et al. (1991).

Para refletir

De acordo com o Quadro 1, em que níveis de gravidade para o risco de TB estão situados seu município, seu estado e o Brasil?

Mortalidade

Que indicador é esse?

A contagem do número de mortes por tuberculose ocorridas em dada região, em determinado período, é importante para dimensionar o problema, principalmente no que diz respeito à capacidade de se tratar os doentes corretamente. Para que se possam comparar dois períodos ou duas regiões, a melhor maneira é fazer a relação do número de mortes com o tamanho da população em que elas ocorreram. Como o numerador da fração dessa operação aritmética é muito pequeno em relação ao denominador, que é a população, para facilitar o entendimento costuma-se multiplicar o resultado por um número derivado de 10, mais comumente 100 mil. Dessa maneira, o indicador de mortalidade por tuberculose é calculado assim:

Incidência da tuberculose

$$\frac{\text{Número de mortes por tuberculose}}{\text{População}} \times 100 \text{ mil}$$

Essas mortes poderão ser mais bem caracterizadas se forem associadas às formas da tuberculose, à idade, ao local, ao gênero etc. Quando o indicador se referir a idade e gênero, o denominador da população deverá ser a população específica da mesma faixa de idade e de gênero. Por exemplo, a mortalidade específica por meningite tuberculosa, na faixa etária menor de 5 anos, é calculada usando-se a população com menos de 5 anos.

O que revelam os indicadores de mortalidade?

Antes do advento das drogas específicas, a mortalidade era o principal indicador utilizado tanto para avaliar a tendência da endemia de

Os conceitos de Incidência e Prevalência da TB são tratados no item anterior – "Morbidade". Releia-os, se necessário.

tuberculose como para fazer estimativas de morbidade – a incidência de casos era o dobro da mortalidade, e a prevalência de casos, o dobro da incidência. O sucesso do tratamento na era quimioterápica, com enorme diminuição do número de óbitos, rompeu essas equivalências, e esse indicador de mortalidade não tem mais as antigas funções, porém permanece como uma alerta sobre a qualidade das ações de controle, visto que a morte de um caso, novo ou de recidiva, deveria ser excepcional nos dias de hoje.

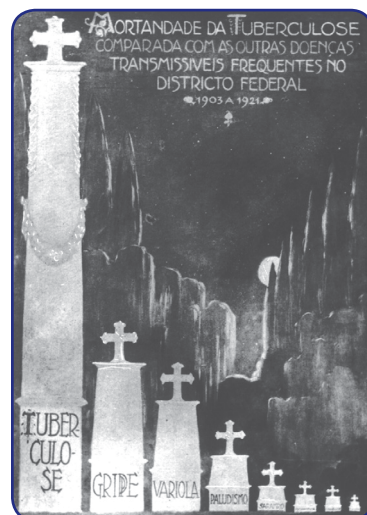
O coeficiente de mortalidade é útil para ajudar a definir o perfil epidemiológico, isto é, para saber quem morre por tuberculose, se são casos novos, recidivas ou TBMR, entre outras variáveis.

Apesar dos investimentos em melhorias, a confiabilidade dos dados de mortalidade é um problema importante, e somente a tendência histórica da mortalidade é capaz de gerar uma ideia aproximada sobre o impacto das medidas de controle.

Atualmente, as mortes por tuberculose são decorrentes, principalmente, do diagnóstico tardio da doença, concentrando-se nos grupos mais desfavorecidos da sociedade. Estima-se que, nos países desenvolvidos, o prazo mínimo de diagnóstico de um doente de tuberculose seja de três meses. Nesse período e até ficar negativo com a quimioterapia, o doente de tuberculose terá infectado duas ou três pessoas. Nos países em desenvolvimento, a demora é muito maior; consequentemente, isso produzirá maior número de infectados e de novos doentes.

Conheça mais sobre **Risco de infecção** na Parte III, Capítulo 6.

A mortalidade específica por meningite tuberculosa, nos primeiros anos de vida, é um bom indicador da extensão da doença bacilífera na população adulta. Porém, perde esse caráter nas regiões sob elevada cobertura com BCG intradérmico, abaixo de 1 ano de idade, que reduz consideravelmente a mortalidade por essa forma de doença.

Figura 2 – Quadro comparativo das principais doenças ocorridas no RJ, entre 1905 e 1920

Fonte: Acervo da Casa de Oswaldo Cruz.

Magnitude do problema da tuberculose no mundo

Depois de mais de um século da identificação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis (M. tb)*, agente causador da doença, e cerca de 70 anos após a descoberta de um tratamento medicamentoso específico e eficaz, a TB permanece como problema de relevância mundial. Como instrumento para melhoria das condições de vida e do meio ambiente, a OMS lançou um programa, firmado pelos países membros da ONU, denominado "Metas do Milênio", a serem cumpridas num curto espaço de tempo. Para tanto, adota o desenvolvimento técnico científico, de apoio com recursos, acompanhamento e avaliação do problema da tuberculose sob a ótica de metas de redução. Acompanha as metas sobre uma base estratégica a que ela chama **DOTS (***Directly Observed Treatment, Short-course***)** (compromisso político, diagnóstico com baciloscopia, fornecimento de medicamento para tratamento de curta duração, bom sistema de informação para diagnóstico e resultados do tratamento). Avança em técnicas de planejamento valorizando a administração de princípios e objetivos, a ela chama *Stop* TB que, a rigor, além dos princípios humanos define: deter e reverter a TB em relação ao ano de 1990, de modo a reduzir a prevalência e as mortes por TB em 50% até 2015. A ideia final é que até 2050 a tuberculose deixe de ser um problema de saúde pública.

As estratégias têm como parâmetros as metas até 2015, que são divididas em quatro situações: diagnosticar e tratar as pessoas com bacilos sensíveis ao tratamento de curta duração; diagnosticar e tratar as pessoas com tuberculose resistente às drogas; cuidar da associação TB/HIV; e fortalecer a rede de laboratórios bacteriológicos. As metas definem coberturas específicas para cada item e, essencialmente, definem que 6,9 milhões de pessoas devem ser diagnosticadas, notificadas e curadas a cada ano, que a taxa de sucesso de tratamento deve ser de 90%, e que, aproximadamente, 270 mil pessoas serão tratadas com esquemas para multidrogarresistência.

Estratégia é um conceito oriundo da formação militar como uma forma de atingir objetivos e conquistar território inimigo. De modo geral, é a arte de organizar com eficácia os recursos que se possui ou explorar as condições favoráveis que facilitem a obtenção de objetivos. A prática é tão enraizada na ação humana que se desenvolveu um tipo de planejamento estratégico que leva em consideração os fatores impeditivos e facilitadores para a ação de atingir objetivos previamente definidos.

A estratégia da OMS adotou os conhecimentos sobre carga de doença ao reconhecer que o peso da TB é maior na Ásia e na África; que a Índia e a China, juntas, respondem por quase 40% dos casos mundiais; e que cerca de 60% dos casos estão no Sudeste da Ásia e em regiões do Pacífico Oeste; além de que a região africana tem 24% dos casos do mundo e as mais altas taxas de casos e óbitos por habitante. Índia, China, Rússia e África do Sul têm quase 60% dos casos mundiais de MDR-TB. As maiores proporções de pacientes com TB estão na Europa

Oriental e na Ásia Central. A OMS ainda estima que quase 80% dos casos de tuberculose entre pessoas vivendo com HIV residem na África.

O atual panorama da TB no mundo deve-se, entre outros fatores, ao:

- empobrecimento de grande parte da população mundial;
- advento da endemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);
- aumento dos índices de migrações internas e externas;
- envelhecimento da população mundial;
- aumento na taxa de abandono do tratamento antituberculose;
- aparecimento da resistência a múltiplos medicamentos antituberculose;
- reduzido interesse da comunidade científica e dos formadores de políticas públicas em relação à TB.

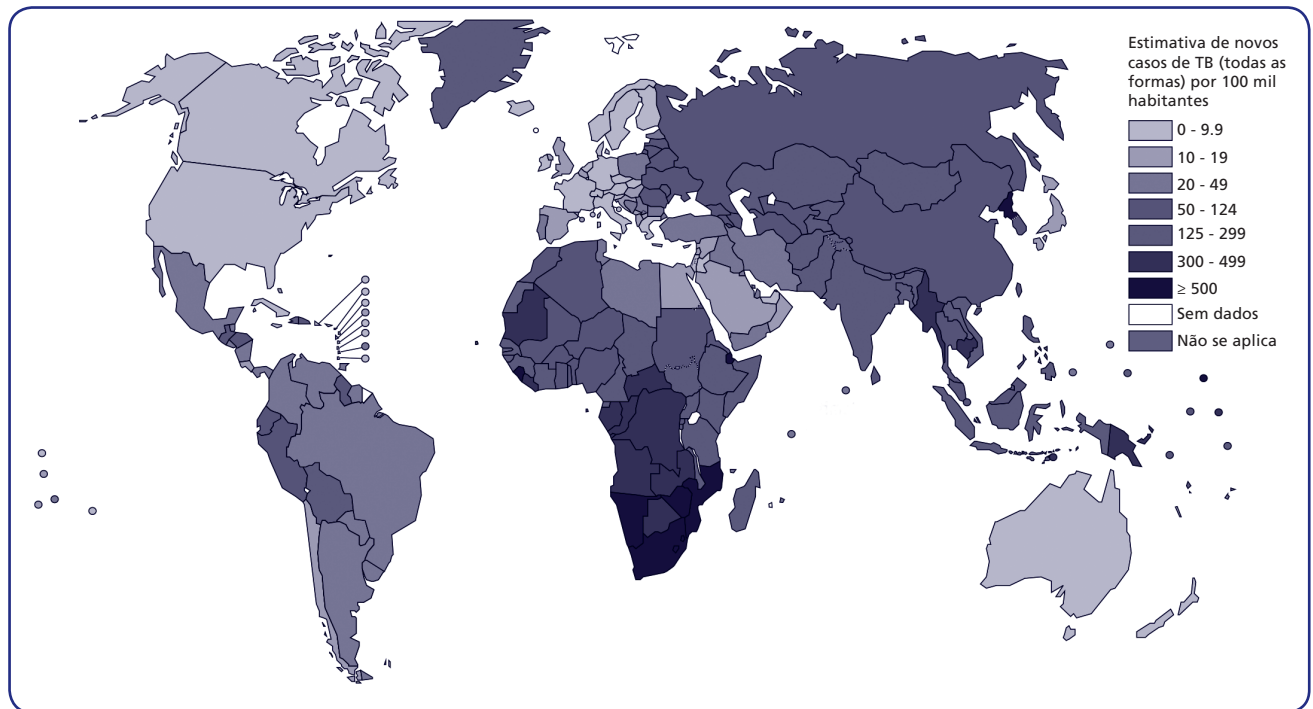
Por tal razão, a OMS selecionou os 22 países que mais peso têm na ocorrência de tuberculose, pois aí o impacto de saúde pública será mais amplo. Os dados que veremos adiante, então, considerarão todos esses aspectos: a estratégia de controle, as metas, a associação HIV, a multidrogarresistência e os países com maior carga de doença.

Estimativas de casos

O Relatorio Global de Tuberculose da OMS, de 2013, estimou uma prevalência de 12,6 milhões de casos de tuberculose (/100 mil) no ano de 2012, dos quais 3 milhões de casos não foram diagnosticados ou notificados pelos sistemas de notificação dos países membros. Desse modo, a estimativa de incidência mundial da tuberculose em 2012 foi de 8,6 milhões de casos novos de TB (/100 mil), e 1,1 milhão seriam HIV positivos (13% da incidência). Dos casos de tuberculose HIV positivos, 75% vivem na África. No ano de 2012, estimou-se que morreram por tuberculose 1,3 milhões de pessoas (/100 mil) em todo o mundo, das quais 320 mil foram mortes de pessoas HIV positivas. A maioria das mortes pela doença ocorreu entre homens, mas a tuberculose está entre as três principais causas de morte em mulheres (410 mil mortes, sendo 160 mil de HIV positivas). Portanto, metade das mortes por tuberculose em pessoas HIV positivas ocorreu em mulheres.

Neste ano estima-se que cerca de 405 mil pessoas desenvolveram tuberculose multirresistente ao tratamento e que teriam ocorrido 170 mil mortes de doentes nessa condição.

A Figura 3 demonstra o detalhamento das taxas em todos os continentes.

Figura 3 – Estimativas das taxas de incidência de TB por 100 mil habitantes, todas as formas, por país, 2012

Fonte: World Health Organization (2013).

Estimativas de casos para os 22 países com maior carga da doença

Segundo as estimativas da OMS, os 22 países com maior carga de tuberculose representam mais de 80% do total de casos novos estimados. Em números absolutos, os países com as maiores estimativas de incidência de casos **de todas as formas** da doença, em ordem decrescente, são: Índia, China, África do Sul, Indonésia e Paquistão. O Brasil aparece no 16º lugar, com um número esperado de 92 mil casos novos. Dos continentes, a Ásia responde por 58%, e a África, por 27% dos casos de todo o mundo. Entre os 22 países com as mais altas estimativas, nove estão na África, o que pode ser parcialmente explicado pelas altas taxas de coinfecção pelo HIV.

Analisando-se segundo o coeficiente de incidência por 100 mil habitantes, a lista passa a ser liderada por África do Sul, Camboja, Congo, Moçambique, todos com taxas de incidência superior 400/100 mil casos novos. O Brasil ocupa o último lugar dos países com maior carga de tuberculose, com uma taxa de 46/100 mil, sendo incluído na lista em razão do peso de sua população. Ver Tabela 1.

A OMS estima que 3,7% dos casos de tuberculose tratados pela primeira vez sejam multirresistentes (450 mil casos) e que 20% dos casos já tratados também o sejam.

A taxa de incidência da TB estimada por 100 mil habitantes para as Américas já foi vista no Quadro 1.

Tabela 1 – Distribuição das estimativas de tuberculose: prevalência, incidência, mortalidade e HIV positivo entre os países com maior carga de doença segundo a ordem decrescente da prevalência (2012)

País	Prevalência Por 100 mil	Incidência Por 100 mil	Mortalidade Por 100 mil	HIV positivo em casos de tuberculose (%)
África do Sul	857	1.000	59	63
Camboja	764	411	63	4,34
Congo	567	327	54	7,66
Moçambique	553	552	53	59,7
Myanmar	489	377	48	9,33
Filipinas	461	265	24	0,18
Bangladesh	434	225	45	<0,1
Zimbábue	433	562	33	70,9
Paquistão	376	231	34	0,92
Afeganistão	358	189	37	0,55
Quênia	299	272	22	38,7
Indonésia	297	185	27	1,85
Índia	230	176	22	5,95
Etiópia	224	247	18	10,2
Vietnã	218	147	20	6,97
Tanzânia	176	165	13	41,2
Uganda	175	179	13	53,2
Nigéria	161	108	16	25,2
Tailândia	159	119	14	15,2
Federação Russa	121	91	13	7,14
China	99	73	3,2	0,73
Brasil	59	46	2,5	17,3

Fonte: World Health Organization (2013).

Cabe destacar que todos os cálculos para as estimativas da magnitude do problema mundial da TB partem dos números de casos registrados, sujeitos aos problemas inerentes a cada região. Dessa forma, encontra--se uma permanente defasagem entre o número de casos notificados

e aqueles estimados para cada ano, tanto em termos de prevalência quanto de incidência. Isso se deve a deficiências nos sistemas de informação de vários países, além, é claro, de perda de casos por não haver o diagnóstico.

Taxas de incidência

Ao final de 2012, 6,1 milhões de casos de tuberculose foram notificados para a OMS, sendo 5,7 milhões de casos novos e 0,4 milhão já tratados previamente e que haviam mudado de esquema. Essas notificações representam 66% da incidência estimada. O Brasil, a China e a Federação Russa são os países que mais aproximam os dados notificados daqueles estimados, havendo peso na defasagem, entre um dado e outro, em países como a Índia e a África do Sul.

A Índia e a China são responsáveis por 39% das notificações, a África por 23%, e os 22 países com maior carga da doença notificaram 82% dos casos.

Em relação aos objetivos mundiais, pode-se observar que os 5,8 milhões de casos novos notificados representam 84,5% da meta de diagnosticar e tratar 6,9 milhões de casos. Do total de casos novos notificados, 56% tinham escarro positivo para o bacilo.

Resultado do tratamento e multidrogarresistência

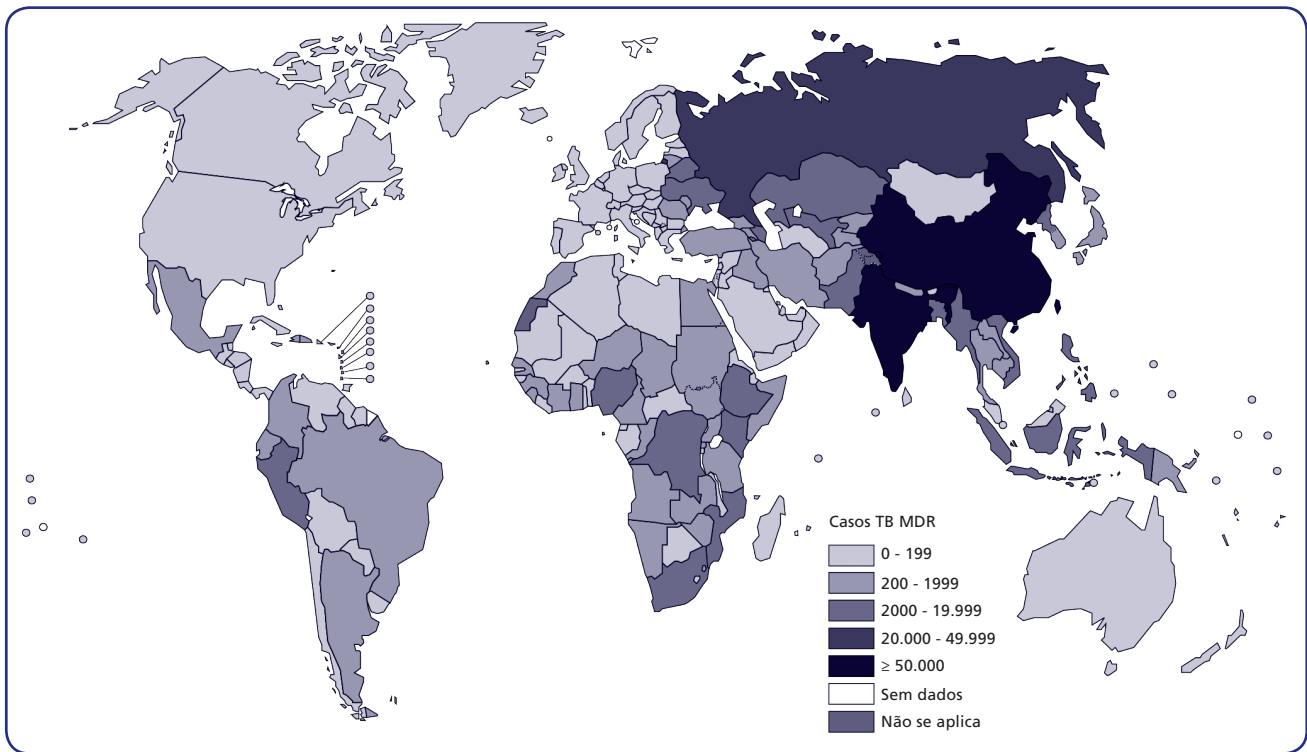
Coortes de 2011 apresentaram uma taxa de sucesso de tratamento de 87% para todos os casos de tuberculose, sendo a mesma taxa para os casos positivos ao escarro. A meta era que a taxa de sucesso fosse 90%, portanto chegou-se muito próximo.

A OMS estimou que em 2012 haveria 450 mil casos de tuberculose pulmonar multirresistente às drogas no mundo, entre a população em geral. Considerando o universo menor de apenas casos notificados, se todos fossem testados para resistência às drogas, o número esperado cai para 300 mil casos, correspondendo a 3,6% dos casos nunca tratados e a 20,2% dos pacientes que receberam tratamento prévio, sendo que 9,6% dos casos de multiressistência às drogas são resistentes a praticamente todas elas.

Mais da metade destes casos ocorreram na Índia, na China e na Federação Russa. Em alguns países do Leste Europeu e da Ásia Central essas proporções se elevam para 9% a 32% dos casos nunca tratados e para

50% dos já tratados. Neste grupo multirresistente, encontrou-se que 9% são amplamente resistentes aos quimioterápicos, e essa situação foi encontrada em 84 países.

Os resultados notificados mostram que apenas 19% dos 300 mil casos estimados de MDR foram notificados, sendo 10% nos países com maiores números de casos estimados (China e Índia). Somente 30 dos 170 países conseguiram atingir mais de 75% dos casos de MDR, que é a meta do programa.

Figura 4 – Números de casos de TB MDR estimados para ocorrer entre os casos de TB pulmonar notificados – 2012

A mortalidade mundial por tuberculose

Estimativas do Banco Mundial para o período de 1990 a 2020 apontam as principais causas de morte no mundo no grupo etário de 15 a 44 anos. Entre os homens, em primeiro lugar, estão os acidentes de trânsito, seguidos por tuberculose, violência e suicídio. Entre as mulheres, na mesma faixa de idade, a TB estaria em primeiro lugar, matando mais que suicídio, guerras e hemorragias pós-parto. Nos países em desenvolvimento, a TB mata mais que todas as outras doenças infectocontagiosas juntas, incluindo a Aids. Essas informações demonstram o peso da TB como causa de morte entre as doenças infecciosas.

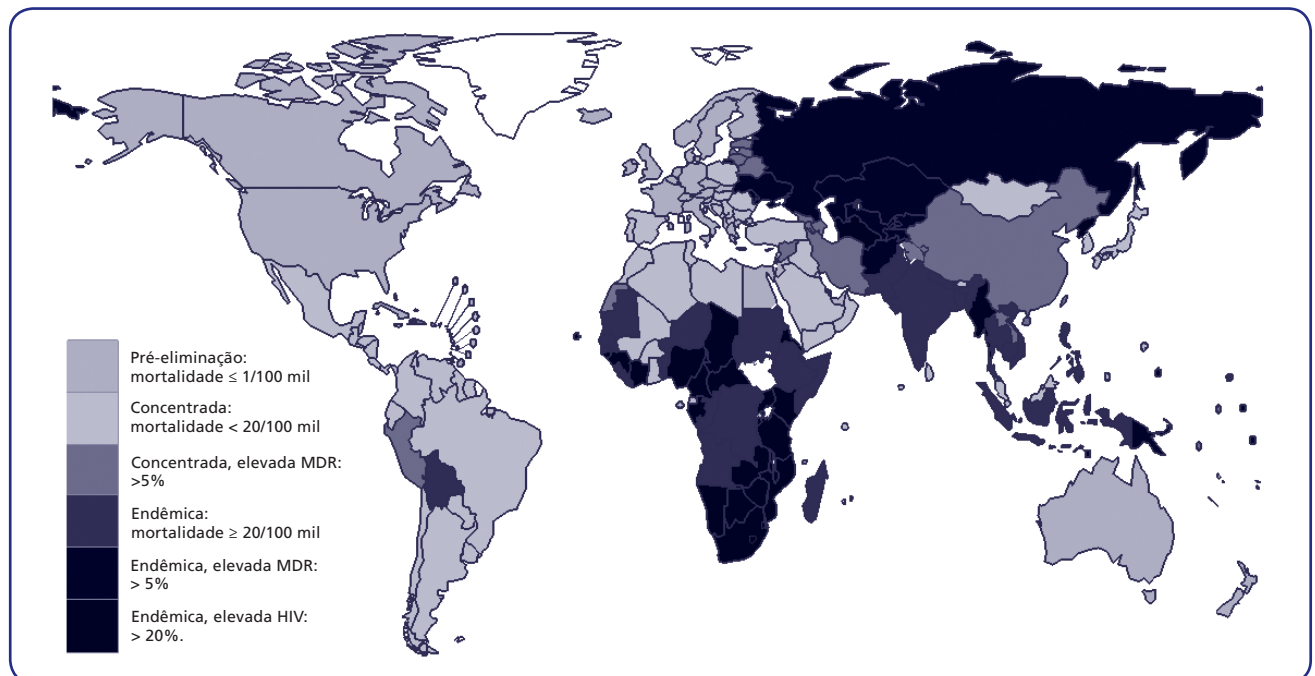
Para 2012, a OMS previa um total de 990 mil óbitos. Para os países prioritários, a estimativa de mortalidade por tuberculose, em 2012, apresentava taxas que variavam de 63/100 mil habitantes no Camboja a 2,9/100 mil habitantes no Brasil (WORLD HEALT ORGANIZATION, 2012).

Para refletir

De todos os dados fornecidos, quais você escolheria para melhor descrever a real situação da TB em um país? E em sua localidade?

Tendências mundiais da tuberculose e das ações de controle

As análises epidemiológicas e operacionais do controle da tuberculose em todo o mundo permitem traçar um quadro do momento em relação aos países como também avaliar a tendência ao longo dos anos, na perspectiva da eliminação da tuberculose mundial até o ano de 2050.

Figura 5 – Classificação dos países em relação ao estágio de controle no ano de 2011 – Mapa-múndi

Fonte: Stop TB/OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Como se observa no mapa, de modo geral, a situação das Américas, da Europa, da África Mediterrânea e do Oriente Médio é bastante favorável às metas de eliminação. A situação é muito crítica no centro e sul da

África, no subcontinente indiano, na China, no Sudeste Asiático e na Oceania, além de na Federação Russa. No entanto, essa situação crítica incorpora riscos diferenciados, que exigem estratégias específicas, como altos níveis de infecção pelo HIV e alto nível de MDR.

O relatório 2013 da OMS sobre a situação da tuberculose fez uma análise prospectiva em relação aos objetivos do Milênio, visando ao ano de 2015. O que se observou foi o seguinte: a taxa de novos casos de tuberculose vem diminuindo em todo o mundo, para em cerca de uma década alcançar a Meta do Milênio. As taxas de incidência também estão caindo em todas as seis regiões da OMS. A taxa de declínio (2% ao ano) continua lenta. A taxa de mortalidade por tuberculose mundial entre 1990 e 2012 foi reduzida em 45%, portanto a meta de reduzir as mortes em 50% em 2015 é factível. Duas regiões já alcançaram as metas de 2015 para redução da incidência, prevalência e mortalidade: a região das Américas e a região do Pacífico Ocidental. Dos 22 países de elevada carga de TB, sete cumprem todos os objetivos de redução dos casos de TB, prevalência e mortalidade. Mais quatro países estão no caminho certo para fazê-lo até 2015.

Entre 1990 e 2012, a prevalência da tuberculose teve uma queda de 37%, e desse modo não se espera que a meta de 50% de redução até 2015 seja alcançada. Entre os 22 países de maior carga de tuberculose, 11 não estão no bom caminho para reduzir a incidência, a prevalência e a mortalidade em relação às metas. As principais razões para isso são: restrições de recursos, conflitos e instabilidades sociais e epidemias generalizadas de HIV.

Em relação às metas para diagnóstico e tratamento de Tuberculose Multirresistente (TBMR), os países estão muito abaixo da meta. Em todo o mundo e na maioria dos países com alta carga de MDR, menos de 25% das pessoas estimadas foram detectadas em 2012.

Por meio da análise do Sinan e do CadÚnico, em 2011, observou-se que 25% dos 73.800 casos novos de TB vivem em situação de pobreza, e que desses apenas 13,9% recebem recursos do Programa Bolsa Família. A **tuberculose** foi a enfermidade que mais gerou o pagamento de auxílios-doença concedidos aos trabalhadores celetistas ou contribuintes avulsos da Previdência Social: 12.997 casos.

A situação da tuberculose no Brasil

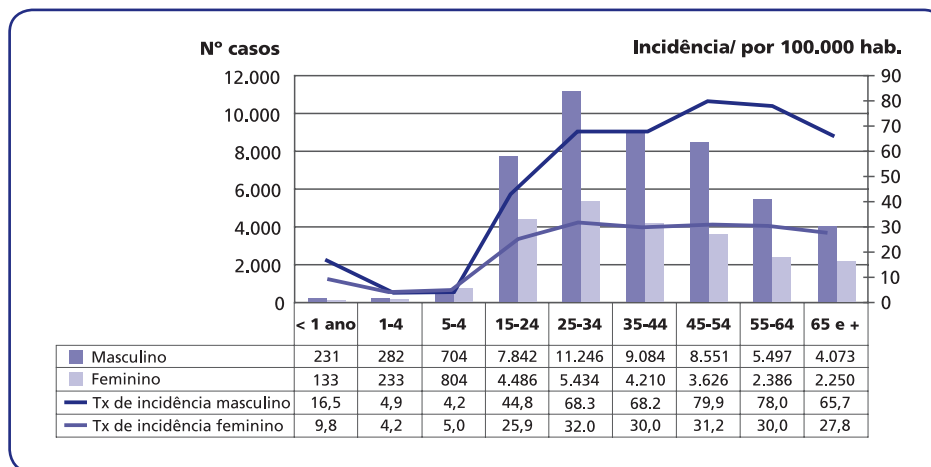
Como vimos no item anterior, o Brasil é um dos 22 países considerados como de alta carga pela OMS e onde o controle da TB deve ser considerado prioridade. Em 2012, o resumo da nossa situação era a seguinte: 70 mil casos novos notificados; 4,6 mil mortes em 2010, 17º país em relação aos 22 países com alta carga de tuberculose; o melhor lugar no *ranking* daqueles com indicadores mais baixos (prevalência, incidência,

mortalidade – ver Tabela 1 com dados de 2012); a tuberculose é a quarta causa de mortes por doenças infecciosas e a primeira causa de mortes **dentre as doenças infecciosas definidas** dos pacientes com Aids.

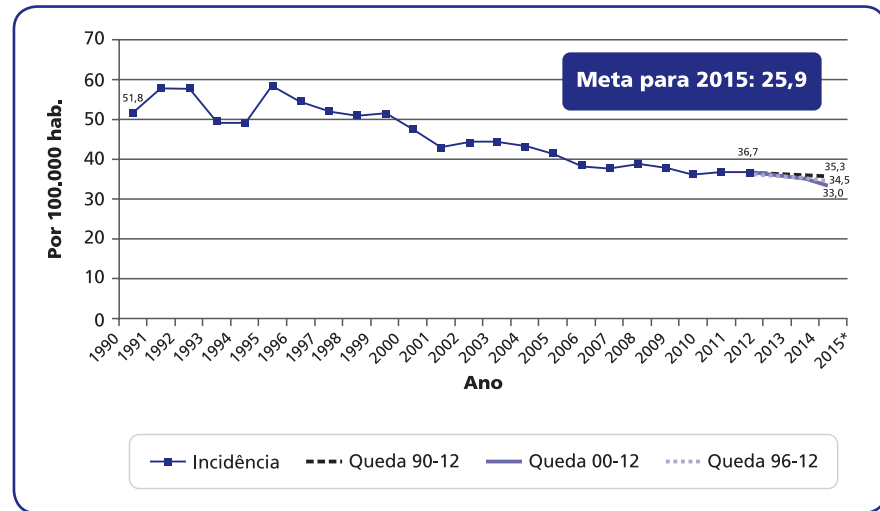
Em 2012, foram notificados 71.230 casos de tuberculose no país, o que corresponde a um coeficiente de 36,7/100 mil habitantes.

A distribuição de casos novos de TB por faixas etárias e sexo evidenciou a concentração de casos entre 25 e 34 anos de idade, e 66,8% dos casos novos são do sexo masculino. Já as taxas de incidência foram muito maiores nos grupos de 25 a 54 anos. O gráfico da incidência da tuberculose por faixa etária indica uma ascensão rápida da curva a partir da faixa dos 5 aos 14 anos, com pico a partir dos 45-54 anos e leve queda na faixa acima de 65 anos (ver Gráfico 1). Em todas as faixas de idade, a incidência foi maior em homens.

Gráfico 1 – Taxa de incidência e número de casos novos de TB por sexo e faixa etária, 2012

	< 1 ano	1-4	5-4	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 e +
Masculino	231	282	704	7.842	11.246	9.084	8.551	5.497	4.073
Feminino	133	233	804	4.486	5.434	4.210	3.626	2.386	2.250
Tx de incidência masculino	16,5	4,9	4,2	44,8	68.3	68.2	79,9	78,0	65,7
Tx de incidência feminino	9,8	4,2	5,0	25,9	32.0	30,0	31,2	30,0	27,8

Fonte: Brasil (2007).

No Gráfico 2, a seguir, a série histórica da taxa de incidência da TB no país apresenta uma queda com alguns desvios para cima, mais significativamente no ano de 1995. Mostra também uma projeção até 2015.

Gráfico 2 – Série histórica da taxa de incidência da tuberculose. Brasil, 1990 a 2015

Fonte: Brasil (2007).

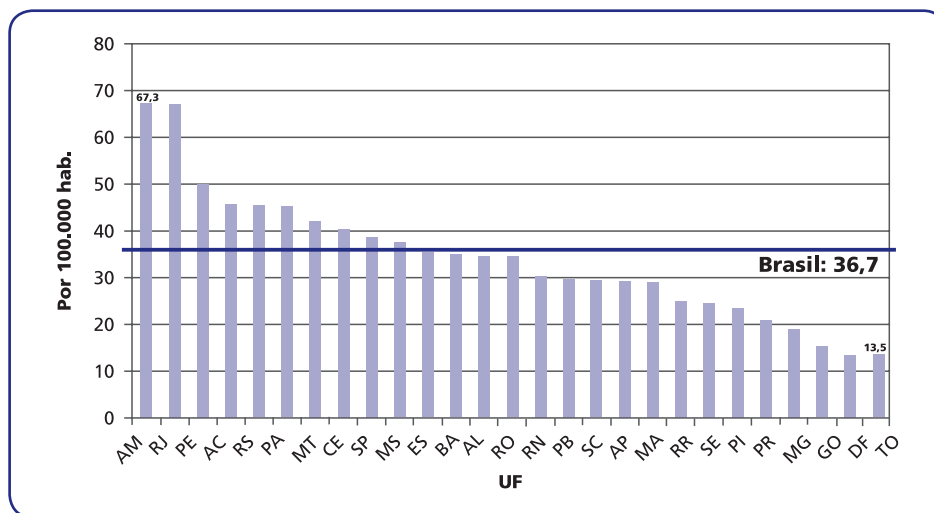
Por meio de simulações das tendências de quedas observadas dos anos de 1990 a 2012, ou de 2000 a 2012 e ainda de 1996 a 2012, acredita-se que dificilmente o Brasil atingirá a meta de 25,9/100 mil habitantes para 2015. Mas há de se considerar que a taxa de incidência em 1981 era de, aproximadamente, 71/100 mil habitantes, porém simulações com tendências anteriores ao ano de 1990 não foram apresentadas.

Não foi observada a mesma tendência de queda dos índices da tuberculose pulmonar na curva de notificação de casos de tuberculose extrapulmonar, que sempre apresentou uma tendência de constância. Isso acontece porque os focos extrapulmonares que se desenvolvem correspondem a um reservatório de pacientes infectados no passado. A dificuldade de crescimento dos bacilos em condições diferentes das observadas no pulmão, onde a concentração de oxigênio é muito maior do que em qualquer lugar do organismo, atrasa a possibilidade de adoecimento nesses sítios. Esses fenômenos seriam responsáveis pelo comportamento epidemiológico da tuberculose, ou seja, pela constância dos indicadores da TB extrapulmonar. Provavelmente, uma diferença de algumas décadas separará a tendência de queda das duas formas de apresentação da doença nos locais onde a curva da tuberculose pulmonar for constantemente decrescente.

O percentual de detecção de casos de 1990 a 2012 não foi incrementado. Essa falha traz como principal consequência o diagnóstico tardio, com piora do prognóstico para o doente, possibilidades de sequelas e maior chance de emergência de resistência bacteriana. Além disso, a permanência de doentes bacilíferos na comunidade, por maior tempo, propicia disseminação da doença e consequente aumento de infectados.

Como a disseminação bacilar é condição fundamental para o aparecimento da tuberculose, a vacinação, que tem por função impedi-la, seguramente contribui para a diminuição de sua incidência. Isso se observa em relação à meningoencefalite, cujos índices tiveram redução muito importante após a instituição da vacinação BCG ao nascimento. Por outro lado, as deficiências imunológicas permitem a multiplicação de bacilos dormentes, levando a maior risco de adoecimento por tuberculose nesses pacientes, assim como acontece atualmente com a Aids.

Para a incidência da tuberculose nos estados, foram acessados os dados de 2012, que atingiram maior grau de completude. As maiores taxas são as observadas nos estados do Amazonas (67,3/100 mil hab.), Rio de Janeiro (67/100 mil hab.) e Pernambuco (49,8/100 mil hab.). As menores taxas são as dos estados de Tocantins (13,5/100 mil hab.), Distrito Federal (13,5/100 mil hab.) e Goiás (15/100 mil hab.).

Gráfico 3 – Incidência de casos de TB por estado. Brasil, 2012

Fonte: Brasil (2007).

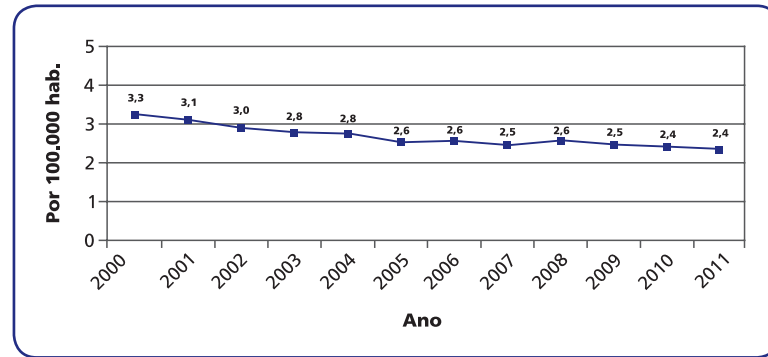
Para refletir

Em qual posição se encontra o seu estado em relação à incidência de casos de TB? Que fatores podem justificar essa situação?

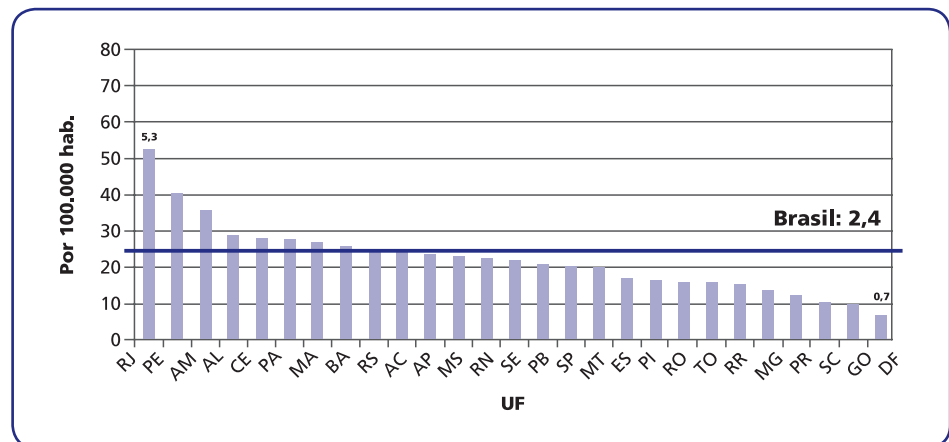
A mortalidade por tuberculose no Brasil

O estudo da mortalidade no período de 2000 a 2011 demonstra uma tendência de redução gradual. O percentual de queda, que era de 3,8 na primeira década de 2000, caiu para 2,9 por causa do acréscimo de

óbitos de 2006 para 2008, em razão dos esforços somados para diminuição de óbitos por causa indeterminada.

Gráfico 4 – Taxa de mortalidade por TB. Brasil, 2000 a 2011

Fonte: Brasil (2007).

Observamos no Gráfico 5 que, em 2011, o estado com maior taxa de mortalidade foi o Rio de Janeiro (5,3), bem acima da média nacional de 2,4. E o estado com menor taxa de mortalidade foi o Distrito Federal (0,7).

Gráfico 5 – Taxa de mortalidade por UF. Brasil, 2011

Fonte: Brasil (2007).

Quando analisamos o percentual de óbitos de TB, em 2011, por sexo e idade, não coincidentemente, 76,1% são do sexo masculino e 55,9% estão na faixa etária de 35 a 64 anos. Quanto à variável raça/cor, 62,8% dos óbitos são da cor preta/parda.

Tuberculose e Aids

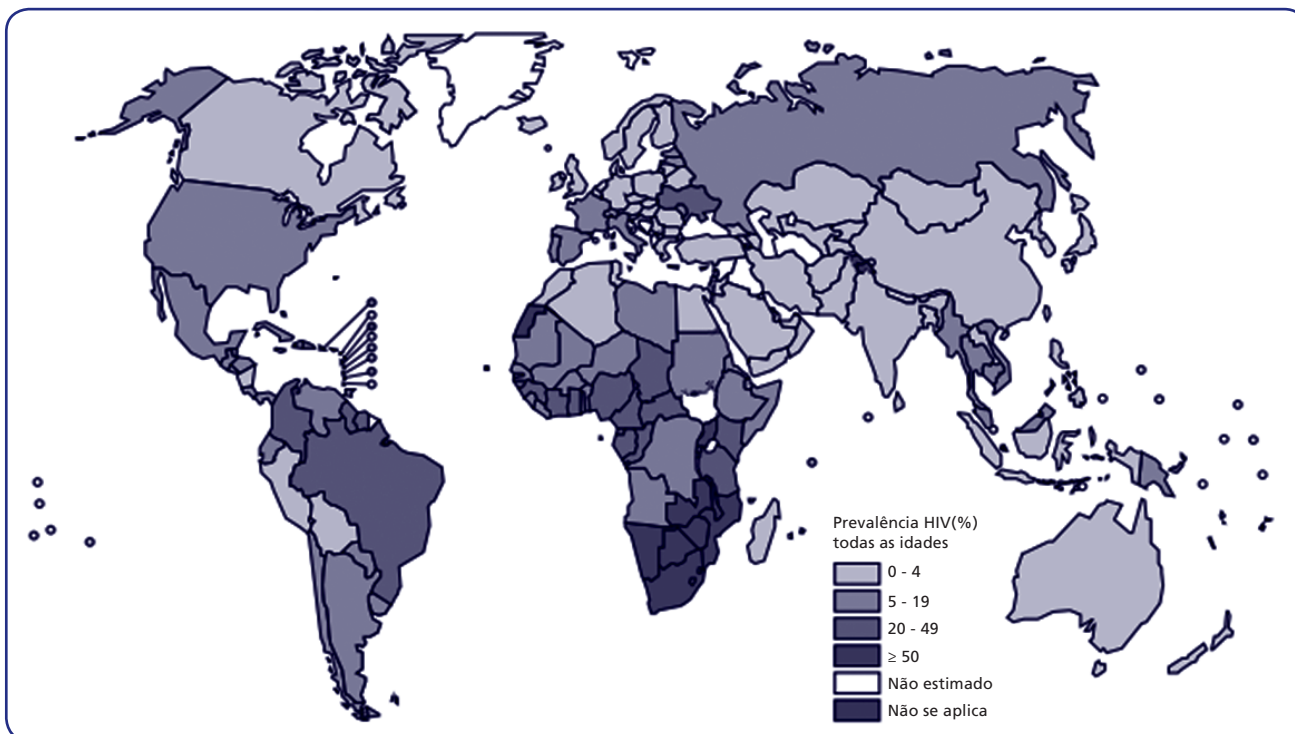
A infecção pelo HIV aumenta significativamente o risco de adoecimento por tuberculose nos indivíduos previamente infectados pelo bacilo de Koch. Entre as pessoas não infectadas pelo HIV, as chances de que a infecção tuberculosa evolua para a doença são de 10% ao longo de sua vida; no indivíduo infectado, essa chance passa a ser de 8% a 10% ao ano. A tuberculose é uma das principais complicações entre os infectados pelo HIV, surgindo antes de outras doenças oportunistas, pela maior virulência do *M. tuberculosis*, que, para se manifestar, não depende de um comprometimento significativo do sistema imunológico.

A partir do final da década de noventa do século XX, o uso de antirretrovirais potentes levou à redução de doenças antes frequentes entre pacientes com Aids, como a pneumocistose, tanto no Brasil como em outros países, o que resultou em incremento da importância da tuberculose na sobrevida dos pacientes infectados pelo HIV.

Em 2011, a OMS estimou 8,7 milhões de casos novos de tuberculose; destes, 1,1 milhão (13%) são coinfectados com HIV e 1,4 milhão de pessoas morreram de tuberculose, incluindo quase 1 milhão de mortes entre os indivíduos HIV negativos e 430 mil entre as pessoas que eram HIV positivas.

Globalmente, estima-se que 40% dos pacientes com tuberculose realizaram testagem para HIV. Destes, 23% são HIV positivos. E somente 48% dos pacientes com TB, que sabem que estão vivendo com HIV, iniciaram terapia antirretroviral (ART). Ou seja, é preciso dobrar essa cobertura.

Quase 80% dos casos de tuberculose entre pessoas vivendo com HIV residem na África. A distribuição desse percentual por país é observada na Figura 6.

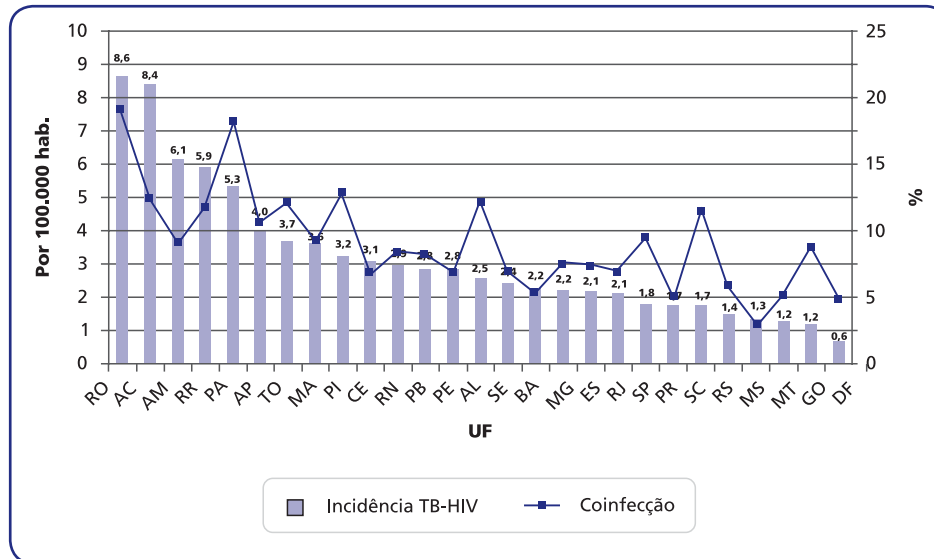
Figura 6 – Estimativa da prevalência de HIV entre os casos novos de TB, por países, 2011

Fonte: Report TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

As maiores taxas de coinfecção HIV foram relatadas na região africana, onde 46% daqueles que realizaram o teste eram HIV positivos. Na região das Américas, o percentual de pacientes com resultado do teste HIV positivo foi de 17%. No Mediterrâneo Oriental, Europeu, Sudeste Asiático e nas regiões do Pacífico Ocidental, menos de 10% dos pacientes com tuberculose com um teste de HIV realizado eram HIV positivos.

No Brasil, há uma estimativa que 530 mil pessoas vivam com HIV. Em 2011, foram notificados 38,8 mil casos de Aids, com uma taxa de incidência de 20,2/100 mil habitantes.

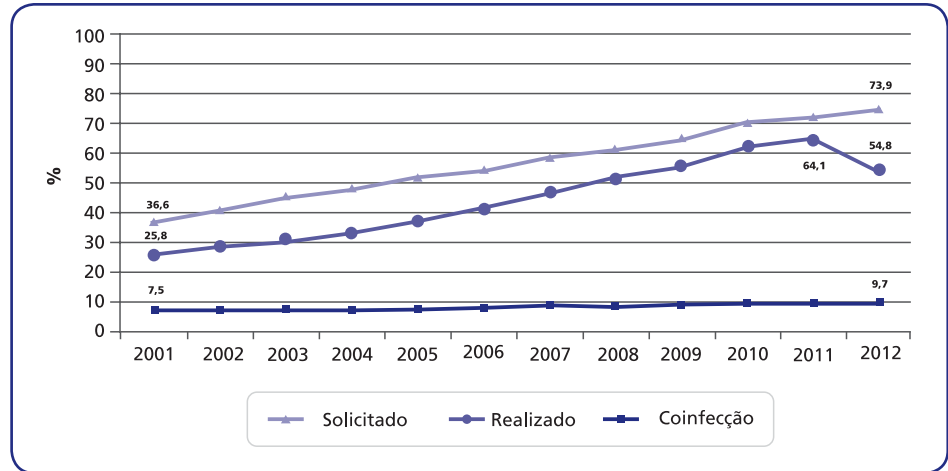
Não ter desenvolvido tuberculose está entre os fatores associados à maior sobrevida de pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA). Outros fatores que também aumentam a sobrevida são: ser do sexo feminino, com idade menor que 34 anos, maior escolaridade, estado civil de casada, menor exposição sexual, não ter parceiro soropositivo, pacientes assintomáticos, estar em uso de antirretroviral e de quimioprofilaxia para pneumocistose pulmonar, acompanhamento por equipe multidisciplinar.

A OMS tem recomendado ações colaborativas em TB/HIV a fim de estabelecer e fortalecer mecanismos para a oferta integrada de serviços de TB e HIV e, assim, reduzir a carga de TB entre PVHA; iniciar precocemente o tratamento antirretroviral; e, por fim, reduzir a carga de HIV entre os pacientes com diagnóstico confirmado ou presuntivo de TB.

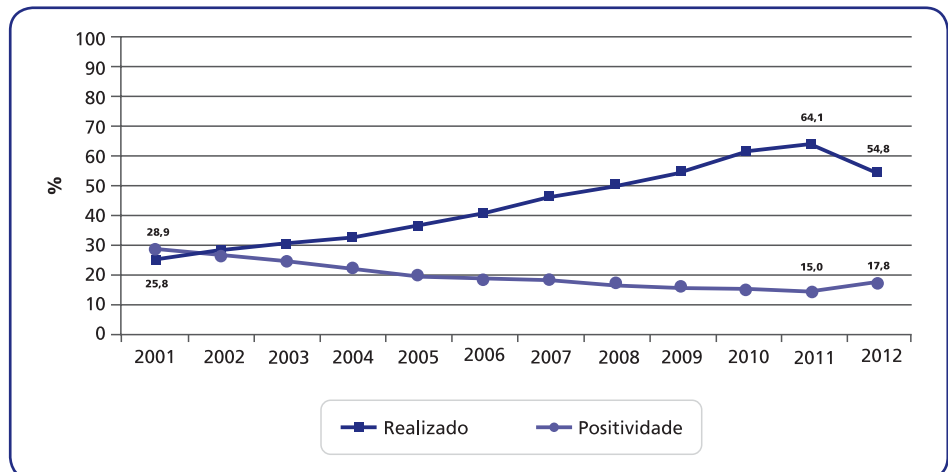
Gráfico 6 – Taxa de incidência e coinfecção TB/HIV por UF. Brasil, 2012

Fonte: Brasil (2007).

O Gráfico 6 demonstra que Rondônia possui a maior taxa de incidência e coinfecção TB/HIV do país. Também há estados que apresentam um percentual de coinfecção elevado (acima da média nacional de 9,7%) e possuem baixa incidência, como é o caso de Santa Catarina e Alagoas.

Sabendo que o ano de 2012 ainda não está completamente atualizado, o Gráfico 7 demonstra que, em 2011, dos 71,8% de testes solicitados, somente 64,1% foram realizados. O Ministério da Saúde recomenda 100% de oferta para os pacientes com tuberculose, porém esses indicadores ainda são bastante frágeis, pois o campo em "andamento" oferece diversas interpretações considerando a organização da rede e a disponibilidade do exame.

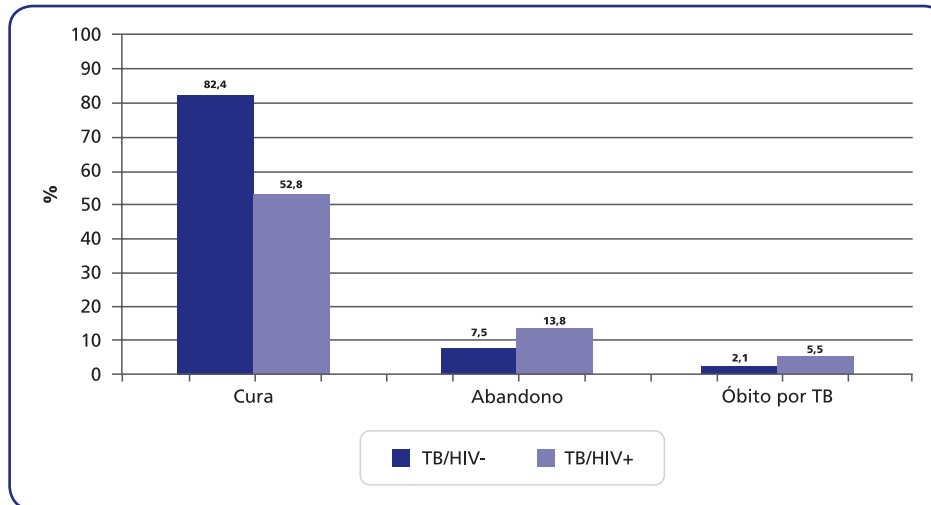
Gráfico 7 – Percentual de casos novos de TB segundo coinfecção, solicitação e realização do exame anti-HIV. Brasil, 2001-2012

Fonte: Brasil (2007).

Fica nítido que no início da década de 2000 somente eram realizados os testes que, sabidamente, eram de pacientes HIV positivos. Ao longo dos anos, com a recomendação de ampliação da oferta, esse quadro vem se modificando, pois 15% dos pacientes que realizaram o exame apresentaram positividade para o HIV, em 2011. Esses indicadores são inversamente proporcionais, e se espera que, quanto mais a oferta for ampliada, menor será a positividade do teste.

Gráfico 8 – Percentual de casos novos de TB segundo realização e positividade do exame anti-HIV. Brasil, 2001-2012

Fonte: Brasil (2007).

O Gráfico 9 sugere que o HIV/Aids não só interfere na incidência da tuberculose, como também na adesão e na qualidade do tratamento.

Quando comparado o encerramento dos casos de TB e de coinfectados TB/HIV, definitivamente, a qualidade do tratamento e sua adesão são melhores nos pacientes com TB/HIV negativos.

Gráfico 9 – Comparação entre o encerramento dos casos novos de TB/HIV- e TB/HIV+. Brasil, 2011

Fonte: Brasil (2007).

A resistência aos quimioterápicos

A forma de TB com bacilos resistentes à rifampicina e à isoniazida foi conceitualmente denominada MDR-TB (*Multidrug Resistant Tuberculosis*), nos Estados Unidos, e universalmente aceita a partir da adoção desse conceito pelo Centers of Disease Control (1992). Nos Estados Unidos ocorreu um aumento de formas multirresistentes entre 1982 e 1986, quando 0,5% dos casos notificados eram resistentes a rifampicina e isoniazida; em 1991, a taxa aumentou para 3,1%.

No início dos anos de 1990, foram relatados surtos de transmissão intra-hospitalar de MDR-TB em pacientes com Aids nos Estados Unidos e em outros países, entre populações ditas fechadas (como moradores de asilos e albergues), e alguns casos na Europa. Todos os casos eram caracterizados por diagnóstico tardio, uso de esquemas terapêuticos inadequados, alta mortalidade e alta taxa de transmissão a partir dos casos-índice.

Caso-índice é o primeiro entre vários casos de natureza similar e epidemiologicamente relacionados. O caso-índice é, muitas vezes, identificado como fonte de contaminação ou infecção.

O uso inadequado dos esquemas padronizados de primeira linha para o tratamento dos casos de TB está diretamente relacionado ao aparecimento de cepas resistentes a um ou mais fármacos. Quando a resistência se manifesta somente para um medicamento, ela é denominada monorresistência e, quando envolve mais de um, caracteriza a multirresistência.

Quando a resistência envolve, principalmente, as medicações mais potentes, são necessários outros esquemas terapêuticos alternativos para seu controle, os quais usualmente apresentam menor taxa de cura, prognóstico menos favorável, mais efeitos colaterais e elevado custo.

A incidência crescente de tuberculose multirresistente tem sido verificada, em todo o mundo, a partir da introdução da rifampicina aos esquemas terapêuticos, no final da década de setenta do século XX. A Organização Mundial da Saúde e organizações parceiras consideram tal fato um dos grandes desafios para o controle da doença no mundo, pois se trata de resistência aos dois mais importantes medicamentos disponíveis para o tratamento da TB. Dados referentes a 135 países mostram uma proporção de casos novos de TB com multirresistência de 3,7% (2,1-5,2%) e de 20% (13-26%) em previamente tratados. A situação mais crítica está no Leste Europeu (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004, 2006, 2008, 2012), onde, em alguns países, a prevalência de MDR-TB entre os casos novos é de 30% e de 60% em casos previamente tratados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). A OMS estima que 9% dos casos de MDR-TB sejam TBXDR (resistentes a todas as drogas) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012)

Em 1996, realizou-se no Brasil o I Inquérito de Resistência aos Medicamentos Antituberculose, que revelou proporções de 8,5% e 21% de resistência a qualquer medicamento para casos novos de TB e para casos com tratamento prévio, respectivamente. A resistência à isoniazida para os casos novos de TB e para os casos com tratamento prévio foi de 4,4% e 11,3%, respectivamente. Para a multirresistência, as proporções para casos novos e com tratamento prévio foram de 1,1% e 7,9%, respectivamente (BRAGA; BARRETO; HIJJAR, 2003). Em fase final de análise está o II Inquérito Nacional de Resistência, cujos resultados preliminares revelam aumento nas taxas de resistência primária à isoniazida de 4,4% para 6%. Apesar de o Brasil se encontrar, no cenário mundial, em situação confortável com relação às suas taxas de resistência e multirresistência, esforços devem ser constantemente implementados no sentido de prevenir a emergência e a propagação dessas cepas no país. Para tanto, o sistema de tratamento da TB deve ser permanentemente monitorado e atualizado pelo PNCT, quando houver necessidade.

A disponibilidade de cultura para micobactérias e os testes de sensibilidade aos antimicrobianos nos laboratórios de referência são fundamentais, tanto quanto a padronização de métodos laboratoriais, o controle de qualidade dos exames e a definição de esquemas de tratamento eficazes. No cenário atual, a MDR-TB gera ameaças para a saúde pública, e o seu controle representa um desafio.

Apesar da recomendação de solicitação de cultura para micobactérias, identificação da espécie e teste de sensibilidade aos antimicrobianos para todos os casos com indicação de retratamentos para TB e grupos de maior vulnerabilidade para o adoecimento por TBDR (contatos de pessoas doentes por TBDR, pessoas vivendo com HIV/Aids, população em situação de rua, população privada de liberdade, profissionais de saúde, indivíduos institucionalizados em hospitais, asilos e albergues), no país, somente se consegue diagnosticar, notificar e instituir o tratamento adequado para TBMR em aproximadamente 50% dos casos estimados. Sendo assim, é esperado um aumento anual da detecção dos casos de TBMR.

As informações sobre os casos de TBMR no Brasil estão disponíveis desde março de 2000, quando foi iniciada a implantação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica da TBMR, que identifica, notifica, fornece tratamento e controla a evolução dos casos.

Objetivos do Sistema Nacional VE da TBMR

- Manter um banco de dados dos casos de TBMR.
- Facilitar e agilizar o fluxo de informações.
- Estabelecer indicadores de avaliação e acompanhamento dos casos.
- Obter, monitorar e avaliar periodicamente os indicadores.
- Estudar o perfil dos casos notificados de TBMR.
- Dar seguimento a distribuição/consumo dos medicamentos necessários ao tratamento dos casos de TBMR.
- Estudar a efetividade de novos esquemas terapêuticos da TBMR.

Na Tabela 2, relativa à incidência de TBMR de janeiro de 1994 a dezembro de 2012, observam-se 5.217 notificações de pacientes com TBMR (casos novos) cadastrados no sistema e distribuídos entre as Unidades Federadas. O número de casos é maior nos estados mais populosos, tendo o estado do Rio de Janeiro o montante mais significativo (32,7% do total de casos novos), seguido por São Paulo, Bahia, Pará e Ceará. Provavelmente, isso ocorre pelos seguintes fatores:

- perfil epidemiológico da TB que se apresenta com maiores incidências nesses locais;
- implantação do Sistema TBMR, que se iniciou nas respectivas capitais estaduais e, portanto, tem buscado casos de TBMR há mais tempo;

- estabelecimento de práticas clínicas mais adequadas;
- maior conscientização dos profissionais de saúde locais para identificar e encaminhar os casos suspeitos corretamente.

Tabela 2 – Incidência de TBMR no Brasil por UF. Janeiro de 1994 a dezembro de 2012

UF	Total de Casos TBMR (1994-2012)	
	N	%
RJ	1.707	32,7
SP	958	18,4
BA	396	7,6
PA	376	7,2
CE	354	6,8
RS	213	4,1
PE	190	3,6
SC	155	3,0
MG	137	2,6
PR	106	2,0
AM	101	1,9
MA	93	1,8
ES	83	1,6
MT	55	1,1
PB	40	0,8
GO	38	0,7
AL	35	0,7
RO	28	0,5
MS	28	0,5
PI	25	0,5
RN	25	0,5
DF	20	0,4
SE	18	0,3

Tabela 2 – Incidência de TBMR no Brasil por UF. Janeiro de 1994 a dezembro de 2012 (cont.)

UF	Total de Casos TBMR (1994-2012)	
	N	%
AC	18	0,3
AP	7	0,1
RR	6	0,1
TO	5	0,1
BRASIL	5.217	100

Fonte: Sistema de informação de tratamentos especiais de TB (FIOCRUZ, 2011).

Na Tabela 3, a distribuição por faixa etária demonstra que a incidência da TBMR ocorre, principalmente, na população economicamente ativa.

Tabela 3 – Distribuição dos casos de TBMR por faixa etária. Janeiro de 1994 a dezembro de 2012

Faixa etária (em anos)	Casos de TBMR	
	N	%
Até 14	28	0,54
15 a 24	662	12,69
25 a 34	1.378	26,41
35 a 44	1.355	25,97
45 a 54	1.147	21.99
55 a 64	448	8,59
65 ou mais	199	3,81
TOTAL	5.217	100,0

Fonte: Sistema de informação de tratamentos especiais de TB (FIOCRUZ, 2011).

A distribuição por gênero, na Tabela 4, mostra que a incidência da TBMR no sexo masculino é quase o dobro da incidência no sexo feminino.

Tabela 4 – Distribuição dos casos de TBMR por gênero. Janeiro de 1994 até dezembro de 2006

Sexo	Casos de TBMR	
	N	%
Masculino	3.397	65,11
Feminino	1.820	34,89
TOTAL	5.217	100,0

Fonte: Sistema de informação de tratamentos especiais de TB (FIOCRUZ, 2011).

Em relação à sorologia para HIV, 99,34% dos casos de TBMR realizaram o teste anti-HIV, e os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos casos de TBMR por resultado de teste anti-HIV. Janeiro de 1994 até dezembro de 2012

Resultado HIV	Casos de TBMR	
	N	%
Negativo	4.737	90,8
Positivo	409	7,83
Em Andamento	37	0,71
Não Realizado	34	0,65
TOTAL	5.217	100,0

Fonte: Sistema de informação de tratamentos especiais de TB (FIOCRUZ, 2011).

Em relação à forma clínica, 98,98% são formas pulmonares, e a distribuição por tipo de apresentação radiológica é informada na Tabela 6. Observa-se que o maior número de casos apresenta acometimento bilateral e cavitário na radiografia de tórax, o que indica doença extensa, com tempo de evolução bastante prolongado. Os 53 casos com radiografia de tórax normal apresentam acometimento da doença somente em sítios extrapulmonares.

Tabela 6 – Distribuição dos casos de TBMR por tipo de apresentação radiológica. Janeiro de 1994 até dezembro de 2012

Radiografia de tórax	Casos de TBMR	
	N	%
Bilateral cavitária	3.187	61,08
Unilateral cavitária	980	18,78

Tabela 6 – Distribuição dos casos de TBMR por tipo de apresentação radiológica. Janeiro de 1994 até dezembro de 2012 (cont.)

Radiografia de tórax	Casos de TBMR	
	N	%
Bilateral não cavitária	580	11,11
Unilateral não cavitária	417	7,99
Normal	53	0,1
TOTAL	5.217	100,0

Fonte: Sistema de informação de tratamentos especiais de TB (FIOCRUZ, 2011).

O Gráfico 10 , a seguir, mostra o **resultado do primeiro tratamento** dos casos de TBMR analisado pelas coortes do ano de início do tratamento, no período de 2007 a 2011.

Analisando o Gráfico 10, observa-se aumento progressivo na taxa de sucesso, na redução do óbito e da falência e o aumento preocupante da taxa de abandono.

Coorte – em estatística – é um conjunto de pessoas que têm em comum um evento ocorrido em um mesmo período, por exemplo, coorte de pessoas que nasceram em 1960; coorte de mulheres casadas em 1999 etc. Em epidemiologia, é definida como uma forma de pesquisa, observacional, longitudinal, analítica que objetiva estabelecer um nexo causal entre os eventos a que o grupo foi exposto e o desfecho da saúde final dessas pessoas. O estudo de coorte pode ser prospectivo ou retrospectivo.

Gráfico 10 – Resultado do primeiro tratamento dos casos de TBMR por ano de início do tratamento. Janeiro de 2007 até dezembro de 2011 (n = 1.958)

Fonte: Sistema de informação de tratamentos especiais de TB (FIOCRUZ, 2011).

Referências

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. W.; HIJJAR, M. A.Inquérito epidemiológico de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 76-81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Situação da tuberculose no Brasil e no mundo*. Brasília, DF, 2007. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527>. Acesso em: 13 set. 2013.

CENTERS OF DISEASE CONTROL. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*, Atlanta, v. 41, RR-11, p. 1-48, 19 June 1992.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. Análise da situação da tuberculose no Brasil nos anos noventa e início da década atual. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 133-179, 2005.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Tuberculose multirresistente*: guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro, 2008.Projeto MSH.

CLANCY, L. et al. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *European Respiratory Journal*, Kopenhagen, n. 4, p. 1288-1295, 1991.

DATASUS. *Informações de saúde*. Brasília, DF, [200-]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 7out. 2013.

FIOCRUZ. *Manual do usuário do SITETB*: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose. Rio de Janeiro: Ensp, 2011. Disponível em: <http://www.sitetb.org/>. Acesso em: 24 out. 2013.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Plano Nacional de Controle da Tuberculose*. Brasília, DF, 1999.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Tuberculose*: guia de vigilância epidemiológica. Brasília, DF, 2002.

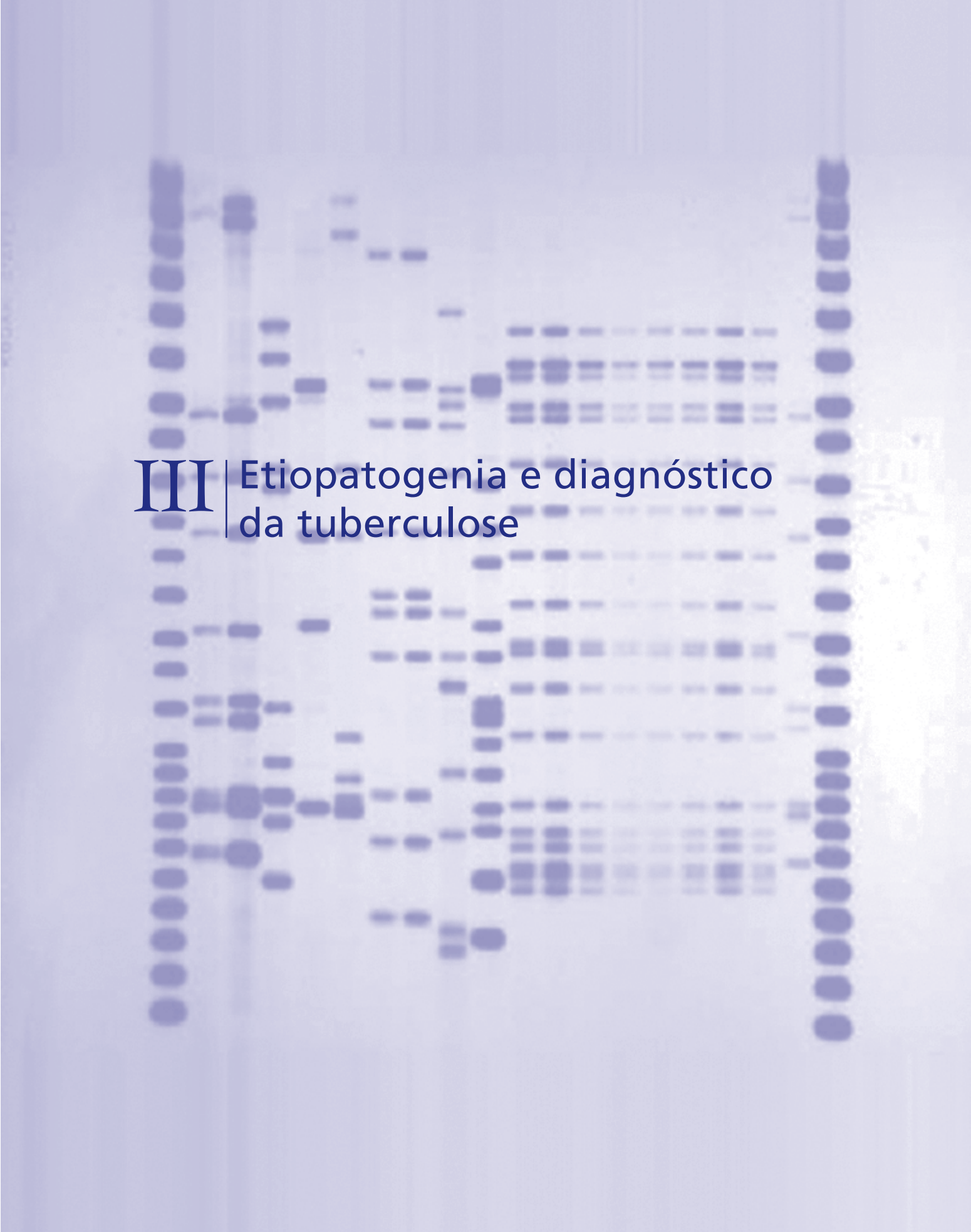
HIJJAR, M. A. et al. Implantação de um sistema de vigilância para tuberculose multirresistente no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, DF, v. 32, p. S265, 2006. Suplemento 5.

HIJJAR, M. A. et al. Model system for strengthening national surveillance of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 11, n. 8, p. S221, 2004. Suplemento 1.

HIJJAR, M. A. et al. Sistema de vigilância epidemiológica para tuberculose multirresistente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, DF, v. 32, p. S146, 2006. Suplemento 3.

HOUAISS, Antonio. *Dicionario Houaiss da língua portuguesa*. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001.

RIEDER, H. L. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

SEMINÁRIO TUBERCULOSE E COMUNICADORES, 2008, São Paulo. [*Trabalhos*]. Rio de Janeiro: Centro de Referência Prof. Helio Fraga, 2008. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/heliofraga/>. Acesso em: 12 mar. 2008.

SISTEMA de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, n. 1, p. 90, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis control:* surveillance, planning, financing: WHO report 2007. Geneva, 2007. (WHO/HTM/TB/2007.376). Disponível em: <www.who.int/tb/publications/global_reports/en/>. Acesso em: 26 mai. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report 2008. Geneva, 2013. (WHO/HTM/TB/2013.11). Disponível em: <www.who.int/tb/publications/global_reports/en/>. Acesso em: 26 nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO report 2012*. Geneva, 2012. (WHO/HTM/TB/2012.6). Disponível em: <www.who.int/tb/publications/global_reports/en/>. Acesso em: 26 ago. 2013.

TIPOS DE variáveis: estudando a distribuição de frequência de uma variável. [S.l.]: Silvia, 2012. Disponível em: <http://leg.ufpr.br/~silvia/CE055/node8.html>. Acesso em: 26 fev. 2014.

III | Etiopatogenia e diagnóstico da tuberculose

6. Adoecimento

Angela Maria Werneck Barreto, Clemax Couto Sant'Anna, Fátima Fandinho Onofre Montes, Luiz Roberto Castello Branco, Hisbello da Silva Campos, Jesus Ramos, Maria das Graças Rodrigues de Oliveira, Paulo César de Souza Caldas, Paulo Renato Zuquim Antas, Carlos Campos, Paulo Redner e *Teca Calcagno Galvão*

Neste capítulo, serão discutidos os parâmetros de risco de contaminação pelo *M. tuberculosis*, os fatores do bacilo e do organismo infectado relacionados **à transmissão e ao adoecimento por TB**. São descritos complexos mecanismos que envolvem a integridade do sistema imunológico do organismo infectado e que determinam se o primeiro contato com o bacilo, a primoinfecção tuberculosa, evolui ou não para a tuberculose doença.

Risco de infecção

Que indicador é este?

O risco de infecção da tuberculose é considerado o melhor indicador do impacto da doença na população, visto que permite conhecer a força da transmissão da doença. Traduz, em percentual, o número de infecções novas que podem ocorrer a cada ano em uma comunidade e indica a possibilidade de a pessoa ser infectada com o bacilo da tuberculose, em 1 ano, em decorrência de vários fatores: da intensidade, da frequência e da duração da exposição ao bacilo.

A medida do risco de infecção baseia-se na aplicação e na leitura da prova tuberculínica em um número grande de crianças e na sua repetição alguns anos depois, o que, operacionalmente, é difícil. Outro problema é que, nos países em que a vacina BCG atinge alta cobertura, a distinção entre os reatores naturais e os vacinados é complexa. Outro fator complicador é a presença, nos países tropicais, das micobactérias

não tuberculosas, dificultando separar as reações devidas ao bacilo da tuberculose daquelas que ocorrem pela exposição ambiental às micobactérias não tuberculosas.

O que revela este indicador?

Este indicador revela a probabilidade de um indivíduo vir a ser infectado por *M. tuberculosis*. É o indicador ideal tanto para se estimar a magnitude do problema e estudar a sua tendência, como para avaliar o efeito das ações antituberculose. Seu conhecimento permite, ainda, estimar o número provável de fontes bacilíferas em determinada área, a fim de cotejá-lo com o resultado da busca ativa de casos.

Já que seria antiético não vacinar menores de 5 anos, pode-se determinar o risco de infecção de maneira indireta, utilizando-se a prevalência da infecção medida no passado e aplicando-se a tabela de Styblo para calcular a incidência. (Styblo [1985] calculou, por exemplo, que uma prevalência de infecção anual de 1% equivale a uma incidência de 60 casos de bacilíferos/100 mil habitantes.)

Outra maneira indireta de calcular o risco de infecção seria a partir da determinação da prevalência de infecção no início da idade escolar, em crianças não vacinadas previamente com BCG. Essa possibilidade abriu uma grande janela para se dimensionar corretamente o problema da tuberculose, mas a sua interpretação tem que levar em consideração algumas questões paralelas. A primeira é a possibilidade de se incluir no estudo uma proporção significativa de vacinados sem cicatriz vacinal. Nesses casos, a positividade da prova tuberculínica seria pela vacina, e não pela infecção natural, levando, assim, a se superestimar os indicadores. Outra questão é que, no caso de a amostra ser calculada sobre jovens escolares de um grupo socialmente mais bem situado, poder-se-ia estar subestimando o indicador.

Pesquisas realizadas em nosso país apontam para a possibilidade da mensuração do risco de infecção em escolares vacinados, desde que a vacina tenha sido aplicada no primeiro ano de vida. Mesmo com os problemas citados, os resultados, ainda que aproximados, servirão para o acompanhamento do ritmo da evolução.

Existe uma correlação entre os indicadores de risco de infecção, morbidade e mortalidade, que, em certo período de tempo, parecem permanecer estáveis, desde que não haja grandes alterações epidemiológicas

e/ou operacionais e técnicas no programa de controle da doença. Com base em estudos recentes, com dados da realidade brasileira, é possível pensar na inter-relação a seguir entre os indicadores e o risco de infecção (r), apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 – Relação do risco de infecção com os demais indicadores epidemiológicos no Brasil

Coeficiente de incidência/100 mil			Coeficiente de mortalidade/100 mil	
Meningite TB (0-4 anos)	Bacilífero	Total	TB pulmonar	TB em geral
5,1 r	68 r	121 r	8 r	9 r

Fonte: Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (1993).

Observa-se que, dado um risco de infecção (r), os coeficientes de meningite tuberculosa, de bacilíferos e de mortalidade podem ser calculados multiplicando-se o valor do risco por valores constantes, respectivamente 5,1; 68; 121; 8; 9.

No Brasil, na década de setenta do século XX, foram realizados estudos de prevalência da infecção da tuberculose em crianças de 6 a 8 anos, nas capitais. O maior percentual foi encontrado nas regiões Norte e Nordeste. A partir desse estudo, inferiu-se o risco de infecção de 1,5% para o Brasil nesse período.

Quadro 2 – Quadro sintético de indicadores epidemiológicos da TB

Indicador	Risco de infecção por *M. tuberculosis*	Taxa de incidência de tuberculose	Taxa de mortalidade por tuberculose
Descrição	Número de indivíduos que se infectaram por *M. tuberculosis* em relação ao número daqueles que estão sob risco em determinada comunidade.	Número de casos novos notificados de tuberculose (todas as formas), expresso por 100 mil habitantes, ocorridos em determinados local e período.	Número de mortes por tuberculose (todas as formas), expresso por 100 mil habitantes, ocorridos em determinados local e período.
Interpretação	Estima o risco de um indivíduo contrair a infecção.	Estima o risco de um indivíduo vir a desenvolver tuberculose, em qualquer de suas formas clínicas.	Estima o risco de um indivíduo vir a morrer por tuberculose, e a fonte de dados é a declaração (o atestado) de óbito.

Para refletir

Qual a utilidade do indicador risco de infecção?

Contágio

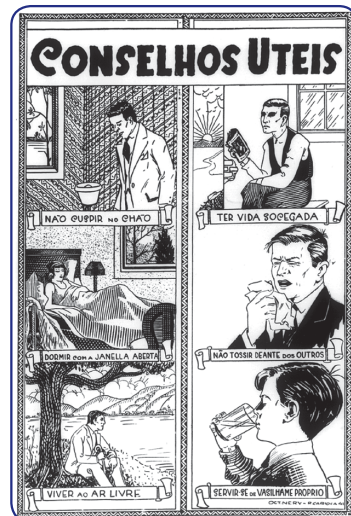
A **fonte de infecção** habitual é o indivíduo com forma pulmonar da tuberculose, eliminando bacilos para o exterior. A capacidade de o bacilo ser transmitido para outra pessoa a partir de um doente é consequência do estado bacteriológico deste, ou seja:

- **doentes bacilíferos (B+) –** a baciloscopia do escarro é positiva, e o doente elimina uma quantidade de bacilos superior a 5 mil por ml de escarro;
- **doentes não bacilíferos –** a baciloscopia do escarro é negativa, e a cultura pode ser positiva (C+) ou negativa (C-).

Os bacilos depositados em roupas, copos etc. não têm importância na transmissão.

Calcula-se que, durante 1 ano, em uma comunidade, uma fonte de infecção poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas que com ela tenham tido contato. Os fatores que facilitam o contágio são:

- contato intradomiciliar com doentes de forma pulmonar bacilífera;
- a intensidade do contato (proximidade, tempo, ambiente desfavorável).

Figura 1 – A educação sanitária nos almanaques da Liga Brasileira Contra a Tuberculose

Fonte: Acervo Fundação Ataulpho de Paiva.

Influência do estado bacteriológico na transmissão e no adoecimento dos contatos

Estudos de transmissão, realizados nos anos de 1960, em países de alta e baixa prevalência da doença e da infecção tuberculosa, demonstraram que os doentes com baciloscopia positiva (B+) infectam um número maior de pessoas do que aqueles que apresentam apenas cultura positiva (C+). Nos países com alta prevalência de tuberculose, os grupos (C+) e (C-) infectam as pessoas com quem mantêm contato em proporção semelhante àquela observada na população em geral (Quadro 3).

Quadro 3 – Proporção de infectados (positivos à prova tuberculínica) segundo o estado bacteriológico do caso-índice

Natureza do exame bacteriológico do caso-índice	Variação de proporções de contatos infectados em diversos estudos, em épocas diferentes e em países com distintas prevalências de tuberculose
B (+)	39 a 65,0%
C (+)	4,7 a 26,8%
C (-)	7,8 a 26,1%
População geral	1 a 22,0%

Fonte: Adaptado de Rouillon et al. (1977).

O acompanhamento dos contatos infectados demonstrou que os infectados por doentes com baciloscopia positiva adoeceram mais do que aqueles que foram infectados por doentes com cultura positiva ou negativa. Em estudo realizado por Rouillon et al. (1977), em contatos, observou-se que, entre menores de 15 anos, 37,7% adoeceram por contato com doentes bacilíferos. No caso de a infecção ter sido causada por doentes com cultura positiva ou cultura negativa, os índices de adoecimento foram da ordem de 18,2% e 9,7%, respectivamente (Quadro 4).

Quadro 4 – Proporção de tuberculose ativa entre os contatos infectados, de acordo com o estado bacteriológico do caso-índice e a idade dos contatos

Grupo de idade	Estado bacteriológico do caso-índice		
	B (+)	C (+)	C (-)
0-14 anos	37,7%	18,2%	9,7%
15-29 anos	10,6%	1,2%	2,0%
30 e mais	4,6%	0,8%	2,0%
Todas as idades	15,0%	3,3%	1,2%

Fonte: Adaptado de Rouillon et al. (1977).

Contato: fator principal para o contágio

A intensidade do contato é uma das condições que fazem com que a tuberculose esteja associada à população de baixa renda. Nessa camada social, famílias numerosas convivem muito proximamente em casas pequenas, mal ventiladas e úmidas.

A via de infecção tuberculosa é, quase sempre, inalatória. Em situações excepcionais, a infecção pode ser feita por inoculação direta do bacilo. Um indivíduo doente, portador de lesão pulmonar, ao tossir ou ao falar, pode eliminar uma carga bacilar diluída num aerossol no ar ambiente. As partículas contendo os bacilos (gotículas de Flügge), ao serem expostas ao vento e aos raios solares, são ressecadas e passam a ter volume ainda menor (núcleos de Wells; com diâmetros de até 5 µ e com um a dois bacilos em suspensão), passíveis de serem inaladas e atingirem o pulmão das pessoas naquele ambiente.

As gotículas médias são, na sua maioria, retidas pela mucosa do trato respiratório superior e removidas dos brônquios através do mecanismo mucociliar. Os bacilos assim removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico e eliminados nas fezes. Os que se depositam nas roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersarão em aerossóis e, por isso, não desempenham papel importante na transmissão.

Para profissionais da saúde, pode haver risco de transmissão por inoculação **de material contaminado (raramente escarro) em feridas ou escoriações**.

Transmissão durante a gravidez ou no parto (TB congênita)

A transmissão da tuberculose pode ocorrer durante a gravidez ou no parto. Durante a gravidez, pode haver disseminação hematogênica a partir da tuberculose materna primária, miliar ou pleural ou a partir da tuberculose genital (endometrite, cervicite), resultando em infecção da placenta (placentite, com bacilos presentes na decídua, vilosidades coriônicas e âmnios). Os bacilos chegam ao feto pela veia umbilical e alcançam o fígado e os pulmões, onde se forma o complexo primário. Outra forma de transmissão, que pode ocorrer durante a gravidez ou no momento do parto, é a aspiração ou, menos frequentemente, a ingestão de líquido amniótico infectado ou de secreções genitais, resultando na formação do complexo primário nos pulmões, no trato gastrintestinal ou no ouvido médio. Nem sempre o envolvimento da placenta leva à tuberculose congênita.

A transmissão pelo colostro ou pelo leite materno é uma forma muito rara de transmissão ao recém-nascido, que pode ocorrer apenas se a mãe for portadora de mastite tuberculosa.

Variáveis ambientais reduzem as probabilidades de as partículas infectantes serem inaladas: as correntes de ar dispersam as partículas no ambiente, a luz ultravioleta (sol) e a radiação gama destroem os bacilos. Se a inalação ocorrer, esses indivíduos passam a ser denominados **infectados**. Tal condição pode ser comprovada pela Prova Tuberculínica (PT), que se torna positiva entre duas e dez semanas após o contágio. De modo geral, estima-se que 10% dos infectados adoecerão, sendo que o risco de adoecimento é maior nos dois primeiros anos após a infecção.

Para refletir

Considerando a prevalência da TB em seu meio, avalie o risco de contágio presente em seu cotidiano.

Reconhecimento do *M. tuberculosis* por epidemiologia molecular

O reconhecimento de cepas individuais de *M. tuberculosis* permitiu avaliar melhor a transmissão: cepas idênticas, isoladas (*cluster*) em dois ou mais indivíduos que tiveram contato recente sugerem transmissão recente da cepa ou que esses indivíduos pertencem a uma mesma **cadeia de transmissão**.

Cepa significa tronco ou origem de qualquer família ou linhagem. Grupos de animais da mesma espécie e com características semelhantes.

A técnica de identificação das cepas, com utilização de "micobacteriófagos", permitiu o reconhecimento de um número limitado de "fagotipos" de *M. tuberculosis*. Porém, a definição de cepa somente se tornou mais confiável a partir da melhor caracterização do **genoma** de *M. tuberculosis*. Técnicas de tipagem molecular do genoma, utilizando marcadores genéticos como a sequência de inserção IS6110, região contendo *Direct Repeats* (DR), *Polymorphic GC-Rich Sequences* (PGRS) e *Variable Number Tandem Repeats* (VNTR), têm sido desenvolvidas. A metodologia pode ser aplicada em cultura – geralmente por Polimorfismo de Tamanho de Fragmentos de Restrição (RFLP), que é mais reprodutível e informativo –, ou diretamente na amostra clínica, através de PCR, com a vantagem da maior velocidade. As técnicas de tipagem mais utilizadas são: IS6110-RFLP, DRE-PCR e *spoligotyping* (PCR).

O uso de tipagem molecular permitiu ampliar o conhecimento sobre a transmissão da tuberculose e destacou-se pelas seguintes contribuições:

- definição da contribuição da transmissão recente, da reinfecção e da reativação da tuberculose em populações em ambientes fechados (hospitais, prisões), em cidades e em determinadas regiões, principalmente na população HIV positiva, que é mais vulnerável à infecção por *M. tuberculosis* com cepas resistentes aos fármacos;
- identificação de rotas de transmissão de cepas particulares e detecção de surtos de cepas virulentas ou resistentes aos fármacos, contribuindo para a avaliação da eficiência dos Programas de Controle da Tuberculose e na definição de novas medidas de controle;
- definição de fatores de risco para transmissão (coinfecção com HIV, infecção com cepas MR e uso de drogas endovenosas);
- comprovação da contaminação laboratorial e de diagnóstico falso positivo decorrente desta;
- melhora da proteção das populações com mais baixa incidência de tuberculose, por meio da detecção da transmissão de cepas de *M. tuberculosis* (MR ou não) oriundas de outros lugares;
- maior definição da contribuição do parasita e do hospedeiro durante a transmissão e a evolução da doença;
- maior conhecimento da estrutura populacional em nível genético das cepas de *M. tuberculosis* circulantes.

Foto 1 – Perfis genéticos obtidos por tipagem molecular com a utilização da técnica de 6110-RFLP, a partir de culturas de *M. tuberculosis*

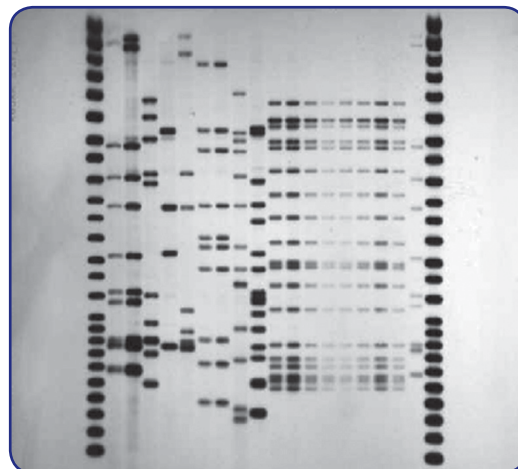



Foto: Paulo César de Souza Caldas (2008).

Fonte: Laboratório Nacional de Referência para TB 2008).

Etiopatogenia e imunidade

A probabilidade de a infecção evoluir para doença tuberculosa depende das características do bacilo e dos fatores imunes do organismo infectado. Mecanismos complexos envolvendo a integridade do sistema imunológico, a cooperação entre macrófagos e linfócitos T na contenção da infecção pelo bacilo da tuberculose, a virulência da cepa infectante e o tamanho da dose inalada têm papel importante na patogenia.

No entanto, a questão central continua sendo: por que a tuberculose se desenvolve no homem?

A resposta seria que os mecanismos de defesa contra a micobactéria são afetados quando do desenvolvimento da tuberculose ativa, por predisposição genética ou por influência de fenômenos induzidos pela própria micobactéria, que funcionariam como mecanismos de escape. Tais mecanismos têm sido estudados por várias décadas sem que todos os elementos estejam ainda hoje claramente delineados. Algumas dessas contribuições resistiram ao teste do tempo e permanecem válidas, como a contribuição de Rich, na década de quarenta do século XX, e as de Lurie e Dannenberg, nos anos de 1960.

Em 1951, Rich apontava que a probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional ao número de bacilos infectantes, à sua virulência e à reação de hipersensibilidade que ela provoca; e inversamente proporcional às resistências, natural e adquirida, do organismo infectado. A resistência natural é geneticamente definida, enquanto a resistência adquirida é produto de uma infecção anterior, na qual a estrutura antigênica *M. tuberculosis* passa a ser conhecida pelo sistema imune, capacitando-o a agir mais rápida e efetivamente em uma infecção subsequente. Essa relação entre o organismo infectado e o agente agressor foi sintetizada por Rich (1951) na seguinte fórmula matemática:

Fatores condicionantes da lesão tuberculosa – Fórmula de Rich

$$L = \frac{N \,.\, V \,.\, Hy}{In \,.\, Ia}$$

L = lesão
N = número de bacilos
V = virulência
Hy = hipersensibilidade
In = imunidade natural
Ia = imunidade adquirida

Fatores genéticos desempenham um papel importante, conforme demonstraram Lurie e Dannenberg (1965), usando como modelo famílias de coelhos híbridos, que eram geneticamente resistentes ou suscetíveis à tuberculose. Os coelhos resistentes desenvolveram resposta imunológica celular e humoral mais rapidamente do que os suscetíveis. O desenvolvimento da resistência em coelhos mostrou que os fatores genéticos que controlam a resistência à tuberculose são múltiplos e dominantes sobre aqueles que controlam a suscetibilidade, o mesmo se verificando em outras espécies animais. A seguir, estão descritos os diferentes estágios da infecção em coelhos.

Patogenia da tuberculose

Estágio 1 – Destruição do bacilo por macrófagos alveolares residentes maduros

Depende de:

- Capacidade inibitória do macrófago (ativação inespecífica, predisposição genética).
- Virulência do bacilo.
- Carga infectante.

Estágio 2 – Multiplicação logarítmica de *M. tuberculosis* dentro de macrófagos imaturos

Mecanismo:

- Monócitos/macrófagos recrutados da circulação não detêm crescimento.
- Formação da lesão inicial.

Estágio 3 – Número estacionário de bacilos

Mecanismo:

- Multiplicação de *M. tuberculosis* inibida pela resposta imunológica mediada por células.
- Forma o foco tuberculoso: o centro caseoso sólido impede a multiplicação extracelular de *M. tuberculosis*.
- Em torno do centro necrótico, células epitelioides inibem a multiplicação e destroem o *M. tuberculosis*.
- Macrófagos imaturos ainda permitem multiplicação.
- Evolução da doença depende do número de macrófagos maturos e/ou imaturos.

▶

Estágio 4 – Liquefação do cáseo e evasão do bacilo

Mecanismo:

- Multiplicação extracelular em larga escala.
- Expectoração e preservação da espécie pela transmissão para outro hospedeiro.
- Mecanismos de defesa incapazes de controlar a infecção.

Fonte: Lurie e Dannenberg (1965).

Para refletir

Conhecendo os fatores que interferem na transmissão da TB, que propostas poderiam interferir nesse processo?

A imunidade natural e a imunidade adquirida

Após a inalação, ocorre uma resistência inespecífica do homem contra a instalação dos bacilos, em virtude, inicialmente, das barreiras físicas, como pelos nasais, angulação das vias aéreas, turbilhonamento aéreo, secreção traqueobrônquica e, o mais importante, limpeza mucociliar. Apesar da relativa eficiência desse sistema de defesa e dependendo do número de bacilos inalados, alguns atingem os alvéolos pulmonares, e a infecção tuberculosa tem início. Na prática, a resistência natural parece estar relacionada à maior ou à menor velocidade com que o hospedeiro infectado é capaz de desenvolver sua resistência ou imunidade adquirida específica.

Os macrófagos pulmonares residentes são algumas das primeiras células a interagir com os bacilos através da fagocitose, que caracteriza a etapa inicial da resposta imune inespecífica antimicobacteriana. Vários mecanismos de escape foram desenvolvidos pelas micobactérias para sobreviverem no interior dessas células. Contudo, os mecanismos que garantem a sobrevivência dos bacilos no **compartimento endossomal** ou no citoplasma dos macrófagos não impedem que parte deles seja ativada pelos próprios bacilos. Além da produção de **interleucinas**, como a IL-12, os macrófagos ativados e infectados por *M. tuberculosis* processam e apresentam antígenos, resultantes da degradação do bacilo, ou de antígenos fagocitados (exógenos), ou liberados no citoplasma celular (endógenos). A apresentação de antígenos estabelece o início da ativação da resposta imune específica, que pode ser mediada por anticorpos ou por células. Essa apresentação é de grande importância, uma vez

que **linfócitos T CD4 e CD8** são estimulados e participam ativamente da resposta imunológica contra os bacilos infectantes.

Os linfócitos T CD4+ com atividade anti-*M. tuberculosis* são facilmente detectados em indivíduos expostos às micobactérias, pela demonstração da hipersensibilidade cutânea ao PPD *in vivo* e pela elevada resposta linfoproliferativa aos antígenos micobacterianos *in vitro*. A resposta de células T está inversamente correlacionada à progressão da doença, verificando-se baixa resposta linfoproliferativa e inexistência de reação cutânea ao PPD em pacientes com tuberculose pulmonar avançada. No homem, o exemplo mais claro do papel fundamental dessas células é a infecção pelo HIV-1, em que existe uma diminuição dos linfócitos T CD4+, provocando uma grande suscetibilidade à primoinfecção ou a reativação de uma tuberculose prévia (JONES et al., 1993). Essas evidências demonstram que células T CD4+ desempenham papel central na resistência contra a tuberculose humana, principalmente pela produção de **IFN-γ**.

Os linfócitos T CD8+ fazem parte igualmente dos mecanismos efetores celulares que intervêm na resposta imune à infecção por *M. tb.* Essas células produzem citocinas com perfil similar ao descrito para **Th1** e funcionam como células **citotóxicas efetoras**, restritas às moléculas de classe **I do HLA ou MHC**. O principal papel atribuído a essa população é a lise das células infectadas nas lesões que ainda contêm algumas bactérias e a esterilização dos granulomas.

Tanto os linfócitos T CD4 como os T CD8 humanos apresentam dicotomia quanto à produção de citocinas, similarmente ao **modelo murino**. Assim, as citocinas produzidas por linfócitos T CD4+/CD8+ do tipo Th1/Tc1 secretam IFN-γ, IL-2, IL-3, e TNF-α, enquanto linfócitos T CD4+/CD8+ do tipo Th2/Tc2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e TNF-α /IL-4, respectivamente. A atuação de cada um desses hormônios celulares resulta em diferentes espectros de ativação ou desativação celular. Foi demonstrado que o IFN-γ, único mediador da ativação de macrófagos produzido inicialmente por células NK ou células T, as quais são estimuladas por IL-12 proveniente de macrófagos infectados, é capaz de induzir atividade micobactericida em macrófagos humanos. Citocinas do tipo Th2, como a IL-10, atuam como um potente inibidor da atividade celular inflamatória, inibindo a produção de óxido nítrico, a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-α), *burst* respiratório e a expressão de receptores para IL-1 e MHC de classe II.

A tuberculose humana ainda está sendo alvo de estudo para a determinação do padrão de citocinas que predomina durante a evolução da

doença. O balanço entre citocinas do tipo Th1/Tc1, ditas como inibitórias (IFN-γ, TNF-α), ou do tipo Th2, ditas como aceleradoras (IL-4, IL-10) do crescimento micobacteriano, pode ser importante na regulação da atividade micobactericida em macrófagos infectados por *M. tuberculosis*.

Tem sido demonstrado que o IFN-γ é uma das principais interleucinas associadas à resposta protetora durante a infecção por micobactérias. A presença de linfócitos T CD4+ auxiliares (Th) com fenótipo Th1 e de linfócitos T CD8+ citotóxicos produtores de IFN-γ promove a melhor ativação dos macrófagos e, consequentemente, o controle da infecção. Estudos com animais que não possuem o gene para IFN-γ mostram que estes, quando infectados com *M. tuberculosis* por via intravenosa ou por aerossol, apresentam destruição e necrose tecidual progressiva, não produzem intermediários reativos do nitrogênio e são incapazes de restringir o crescimento dos bacilos.

Mais recentemente, vários modelos de infecção ou de prevenção (vacinação) da tuberculose experimental foram desenvolvidos em diversos laboratórios, sendo úteis para identificar as características essenciais das células que conferem proteção contra a infecção por *M. tuberculosis*. O estudo detalhado das duas principais subpopulações de linfócitos T mostrou que existem vários fatores relacionados com a proteção contra o bacilo da tuberculose. Assim, os linfócitos T CD8+, estimulados por antígenos endógenos micobacterianos (antígenos citoplasmáticos liberados na infecção ou por vacinação com BCG ou vacina gênica), são preferencialmente do tipo citotóxicos, isto é, têm a capacidade de destruir células que contêm o bacilo da tuberculose em seu interior, permitindo a eliminação deste. Tanto os linfócitos T CD8+ como os T CD4+ secretam grande quantidade de IFN-γ, que ajuda a manter ativados os vários sistemas responsáveis pela eliminação dos micro-organismos da célula hospedeira. A transferência de linfócitos T CD8+ de animais infectados ou vacinados para animais normais (irradiados) protege estes últimos da infecção pelos bacilos virulentos, mostrando que essas células são fundamentais para os processos de defesa.

A imunidade humoral é mediada por moléculas capazes de efetuar o reconhecimento específico e a eliminação de antígenos. Pode ser transferida a indivíduos não imunizados por frações de sangue que não contenham células, como, por exemplo, o plasma ou o soro. Ao reconhecerem o bacilo da tuberculose ou seus antígenos, os linfócitos B se transformam em plasmócitos secretantes de anticorpos anti-*M. tuberculosis*. Esses anticorpos, no entanto, não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo. Embora anticorpos específicos possam desempenhar um papel na resposta dos neutrófilos

à infecção por micobactéria, a participação dessas células na defesa contra a tuberculose ainda não está bem estabelecida. Consequentemente, a imunidade humoral parece ter pouco valor no combate a essa doença.

Uma vez que imunocomplexos são encontrados no soro de pacientes com tuberculose, vários métodos para detecção de anticorpos anti-*M. tuberculosis* têm sido desenvolvidos para se tentar o diagnóstico sorológico da tuberculose. Embora testes detectando imunocomplexos compostos de IgG ou IgM ou IgA e antígenos micobacterianos já tenham sido desenvolvidos, a sorologia para TB ainda não está incorporada à prática clínica.

Nos últimos dez anos, muitos conhecimentos novos sobre os mecanismos imunológicos associados à infecção por *M. tuberculosis* permitiram que se compreendesse melhor por que algumas pessoas adoecem e a maioria nunca desenvolve a forma ativa da doença. Alguns desses novos conhecimentos estão resumidos a seguir.

Mecanismos de escape à proteção imunológica do hospedeiro: imunossupressão – o modelo da infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV se constitui no mais potente fator conhecido de ativação da infecção por *M. tuberculosis* e consequente evolução para doença. Outros fatores devem ser citados, tais como desnutrição, alcoolismo e uso de drogas imunossupressoras.

Na coinfecção *Mycobacterium tuberculosis*/HIV ou TB/HIV, a doença tuberculosa ativa pode advir tanto da reativação de uma infecção latente quanto de uma infecção ou reinfecção exógenas recentes. Nestas, particularmente em pacientes com Aids, foram descritas taxas de evolução para TB progressiva primária em 30% a 40% dos expostos, e curtos períodos de incubação, em surtos nosocomiais de TB ocorridos antes dos avanços da terapêutica antiretroviral.

A progressiva depleção e disfunção de linfócitos TCD4 causada pelo HIV não somente predispõe à TB ativa como também se correlaciona com diferentes graus de gravidade da TB, resultando assim em amplo espectro de manifestações ou formas clínicas dessa doença. Por outro lado, na vigência da TB, que cursa com ativação dos macrófagos e das células T infectadas pelo vírus, há uma estimulação da replicação viral, o que predispõe o paciente a uma evolução mais rápida e acentuada da imunodeficiência ou Aids.

Como o paciente com HIV pode desenvolver TB ativa mesmo em fases em que apresenta contagens relativamente altas de CD4, é provável que haja outros fatores que contribuam para o aumento da suscetibilidade à TB. Constatou-se que algumas linhagens de células T reguladoras (Treg) estão significantemente hiperativadas em gânglios de pacientes com infecção por HIV não controlada. O número relativamente aumentado dessas células, se comparado a outros subtipos de células T, especialmente as T citotóxicas, poderia explicar, em parte, a progressão da infecção HIV.

Como elevações de outros subtipos de células Treg foram registradas em TB, é possível que haja um sinergismo de efeitos supressivos de diferentes subpopulações de células Treg na coinfecção. A formação de granulomas é deficiente nesses pacientes. Muitos tipos de células e de fatores solúveis, incluindo citocinas, quimiocinas e moléculas efetoras citolíticas, estão envolvidos na geração e manutenção do granuloma. Pacientes HIV positivos com imunodepressão leve mantêm a capacidade de formar granulomas, mas aqueles com imunodepressão moderada ou Aids gradualmente perdem a habilidade de manter a integridade celular e de controlar a multiplicação bacteriana bem como a replicação viral. A redução da ativação de macrófagos, do recrutamento celular, do número de células TCD4 e a disfunção da resposta T celular estão associadas à presença de numerosos bacilos no granuloma e ao aumento da carga viral.

Para refletir

Conhecendo as alterações observadas no sistema imunológico do indivíduo portador do HIV e o impacto dessas deficiências no desenvolvimento da tuberculose, qual seria o impacto dessa associação no quadro epidemiológico do seu estado ou município?

O processo de infecção e adoecimento em tuberculose

Após penetrar o organismo humano, o *M. tuberculosis* utiliza diversos mecanismos para evitar ser destruído. O adoecimento é, na verdade, o resultado desfavorável do combate entre as ações do sistema imune, visando à destruição do bacilo, e as estratégias de *M. tuberculosis*, para sobreviver a esse ataque.

Ao chegarem ao interior do pulmão, os bacilos serão fagocitados pelos macrófagos alveolares e pelos **pneumócitos** tipo II. Após a fagocitose do bacilo, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago, um mecanismo de fusão do **fagossoma** que contém o *M. tuberculosis* com um **lisossoma** repleto de substâncias lesivas, visando à destruição do bacilo. O fagolisossoma formado fica ligado ao bacilo por meio de **receptores de complemento** e do receptor de manose, principalmente. No entanto, a glicoproteína lipoarabinoman (LAM), presente na superfície do bacilo, pode mediar a interação entre os receptores de manose e o BK. Dentro do fagolisossoma, o ambiente é hostil para o *M. tuberculosis*, que sofre a ação do pH ácido e de **intermediários reativos de oxigênio** (ROIs) e **de nitrogênio** (RNIs), de enzimas lisossômicas, de peptídeos tóxicos e do **interferon gama** (IFN-γ).

Aparentemente, os RNIs são a arma mais potente do macrófago contra as micobactérias virulentas. Por outro lado, o BK é dotado de mecanismos para sobreviver à fusão dos fagolisossomas. O LAM inibe a ação de compostos intermediários de formas reativas do oxigênio e diminui a produção de **citocinas** inflamatórias. Mais ainda, as estratégias utilizadas pelo bacilo incluem, também, inibição do processo de fusão, inativação das enzimas lisossômicas, modificações no fagolisossoma, que facilitam a sobrevivência e a replicação do bacilo e sua fuga para o citoplasma do macrófago. Há indícios de que os mecanismos imunes e os de sobrevivência do bacilo envolvam a disputa pelo ferro, essencial tanto para a sobrevivência celular como para os mecanismos de defesa do hospedeiro. Assim, enquanto a interação entre o *M. tuberculosis* e o macrófago é fundamental na definição da progressão da infecção, o genoma do bacilo dá ao germe condições de sobrevivência e de multiplicação no interior do fagócito, ou mesmo de escapar da fagocitose. Como resultado da ação desses complexos mecanismos antagônicos, parte dos bacilos será destruída dentro dos fagolisossomas e outra parte será capaz de sobreviver e mesmo de se multiplicar dentro dos macrófagos.

Após fagocitar o *M. tuberculosis*, o macrófago libera **quimiocinas** que atraem e ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias, que se conjugam visando à destruição do bacilo. Apesar de nenhuma delas ser eficiente na destruição, a interação destas com o macrófago gera um meio repleto de citocinas, em sua maior parte desfavorável para o bacilo. No grupo das que potencializam as defesas do hospedeiro, podem-se citar o **fator de necrose tumoral alfa** (TNF-α), que induz RNIs e a necrose de caseificação, e o **IFN-γ**, que torna os macrófagos mais letais para o *M. tuberculosis*. Por outro lado, há entre elas citocinas que levam à formação do **fator beta transformador de**

crescimento (TGF-β), que inibe a ativação do macrófago, a proliferação de linfócitos T e regula negativamente o IFN-γ, assim como o TNF-α e a **interleucina-10** (IL-10), que inibem a ativação macrofágica, reduzindo as defesas contra o bacilo.

O papel do linfócito T na reação imune contra o *M. tuberculosis* ainda não está claro. Ao mesmo tempo em que o bacilo tem produtos quimiotáticos para as células T, particularmente a LAM, os linfócitos T são também ativados através da apresentação dos antígenos de *M. tuberculosis* pelo macrófago. Aparentemente, os linfócitos T CD4+ são os mais importantes na defesa imune contra o bacilo, secretando citocinas lesivas ao *M. tuberculosis* e induzindo a produção de óxido nítrico (NO) pelo macrófago. Os linfócitos T CD4+ são divididos **fenotipicamente** em Th1 e Th2. As células Th1 produzem IFN-γ e IL-12 e ativam células inflamatórias e fagocíticas capazes de inibir o crescimento de bactérias patogênicas. Há indícios de que o IFN-γ seja uma das principais interleucinas associadas à resposta protetora durante a infecção por micobactérias. Aparentemente, as citocinas Th2 (IL-4, 5 e 13, principalmente) estão ligadas ao adoecimento por tuberculose, e as IL-12 e 18 regularizam o fenótipo da resposta imune para o braço Th1, favorecendo o hospedeiro.

Os linfócitos T CD8+ também participam da resposta imune à infecção por *M. tuberculosis*, produzindo citocinas de ação semelhante à do T CD4+. Aparentemente, seu maior valor na luta contra o bacilo é dado pela capacidade de lisar as células infectadas nas lesões, esterilizando os granulomas. O papel dos linfócitos B na tuberculose é controverso, mas é possível que eles sejam importantes na imunidade contra o BK.

Com a chegada dos linfócitos T ao local da infecção, tem início a lesão granulomatosa característica da tuberculose. O granuloma é formado por células gigantes derivadas dos macrófagos e por linfócitos T, que tentam conter a disseminação do *M. tuberculosis*. No miolo do granuloma maduro, observam-se **células epitelioides** e **células gigantes de Langerhans** e, em seu envoltório, linfócitos T CD4+ e CD8+. Com o desenvolvimento da imunidade celular, o centro do granuloma sofre um processo de necrose de caseificação, o que também pode ser induzido por *M. tuberculosis*, através do TNF-α e da LAM.

O meio necrótico é adverso ao bacilo, que deprime sua atividade metabólica e fica dormente, condição na qual pode sobreviver por décadas. Mesmo deprimindo seu metabolismo, o bacilo pode proliferar dentro do granuloma e reativar a infecção posteriormente. É a potência da atividade imune do indivíduo – definida tanto por codificações genéticas (resistência natural) como por infecções tuberculosas anteriores

(resistência adquirida), ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras (idade avançada, desnutrição, tabagismo, diabetes, sarcoidose, silicose, neoplasias, infecção pelo HIV), ou pelo uso de medicação **imunomoduladora**, que irá determinar se a infecção será interrompida ou prosseguirá, gerando doença. Se controlada, o granuloma pode calcificar, dificultando sua reativação posterior. No entanto, mesmo quando controlada, se houver qualquer comprometimento futuro do sistema imune, aquele foco latente poderá reativar e causar doença (tuberculose de reinfecção endógena).

Resumindo, diferentemente de muitos patógenos, o *M. tuberculosis* provoca uma resposta Th1 no organismo infectado. A partir daí, sua capacidade de resistir aos mecanismos intracelulares de destruição, de bloquear a **apoptose** dos macrófagos e a resposta macrofágica ao IFN-γ, possivelmente decorrente de parte de seu genoma, assegura que essa resposta favoreça a cavitação e a transmissão.

Primoinfecção tuberculosa

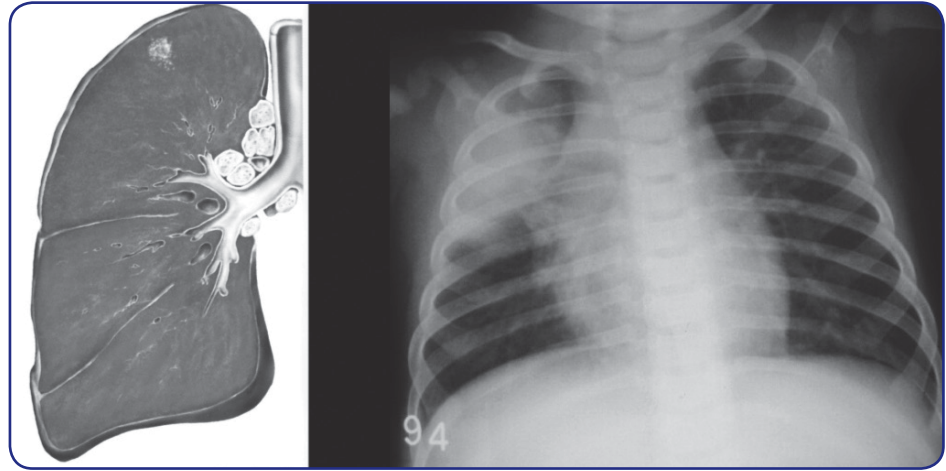
O primeiro contato com o bacilo, a primoinfecção tuberculosa, pode evoluir ou não para a doença tuberculosa. Quando os mecanismos de defesa são capazes de deter o processo de adoecimento, ela funciona como amplificadora da resposta imune nas infecções subsequentes – imunidade adquirida. Os macrófagos pulmonares ativados por *M. tuberculosis* na primoinfecção têm a capacidade de processar e apresentar os antígenos do bacilo aos linfócitos T, fazendo com que, num novo contato com o agente agressor, a resposta imune celular seja mais rápida e efetiva. Já a imunidade humoral, resultante do processo de reconhecimento da estrutura do bacilo, com os linfócitos B transformando-se em **plasmócitos** secretantes de anticorpos antibacilos da TB, não parece ter valor na luta contra o *M. tuberculosis*, já que esses anticorpos não têm capacidade de penetrar nos macrófagos infectados e destruir o bacilo.

Se conseguir ultrapassar os mecanismos de defesa descritos anteriormente e alcançar os alvéolos pulmonares, o bacilo da tuberculose ocasiona uma rápida resposta inflamatória, envolvendo macrófagos alveolares residentes e neutrófilos rapidamente mobilizados, que resulta em uma rápida depuração dos bacilos, sem lesão visível ao radiograma torácico. Pode ocorrer, no entanto, uma falha neste mecanismo inespecífico de depuração, resultando em progressão da inflamação e broncopneumonia inespecífica. Com isso, o bacilo começa a se dividir e a aumentar em número

no foco de inoculação, principalmente porque, nos primeiros 15-20 dias de infecção, o organismo ainda não desenvolveu uma resposta imunológica específica que possa bloquear o processo de multiplicação celular. Ao fim de 15 dias de replicação, o número de bacilos no foco de inoculação pode atingir 105 e resultar em disseminação tanto por via linfática, para os linfonodos linfáticos de drenagem, como por via hematogênica, para órgãos extratorácicos.

Esse foco pulmonar, em geral único e periférico e de consistência amolecida, é pequeno e arredondado, tem de 1 a 2 mm e é chamado de foco de Ghon. O período de tempo para seu desenvolvimento é de cerca de três a quatro semanas. O momento do surgimento do tubérculo corresponde ao desenvolvimento da imunidade celular e é associado à viragem do prova tuberculínica, encerrando o período pré-alérgico. Esse período, que vai desde a penetração do bacilo no organismo até o aparecimento da reação à prova tuberculínica, é clinicamente chamado de período pré-alérgico. Simultaneamente, a partir do foco pulmonar, há uma disseminação linfática até o linfonodo satélite (foco ganglionar), de onde haverá uma disseminação linfo-hematogênica para todo o organismo. Este complexo composto de um foco pulmonar, linfangite e um foco ganglionar é chamado de complexo primário ou complexo de Ranke. No momento da disseminação hematogênica, o organismo, já com a imunidade adquirida desenvolvida, impede o estabelecimento de tuberculose doença em 95% dos casos, encerrando então a primoinfecção.

O encapsulamento do bacilo resulta na formação de uma lesão chamada de granuloma, que se apresenta com forma oval ou arredondada, a qual não é exclusiva da tuberculose, mas apresenta algumas características morfológicas que frequentemente auxiliam no estabelecimento do diagnóstico histológico da condição. O granuloma é um aglomerado celular não vascularizado, constituído histologicamente por **células epitelioides**, células gigantes multinucleadas ou de Langerhans, que são macrófagos ativados e presentes em numerosos núcleos periféricos, dispostos em ferradura. Numerosos linfócitos se localizam entre essas subpopulações de macrófagos. Uma das características do granuloma tuberculoso é a necrose caseosa, rica em lipídios degradados da parede celular das micobactérias.

Figura 2 – Complexo primário – focos pulmonar e lifonodal

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Tuberculose primária

Em cerca de 95% das lesões pulmonares iniciais, os focos de Gohn evoluem para fibrose e/ou calcificação, que poderão ser percebidas em radiogramas. Em regiões com alta prevalência de tuberculose, a primoinfecção ocorre mais frequentemente na infância ou na adolescência. Em 5% dos casos, entretanto, a primoinfecção não é contida, seja pela deficiência no desenvolvimento da imunidade celular, seja pela carga infectante ou pela virulência da cepa aspirada.

Conceitualmente, a tuberculose resultante da progressão do complexo pulmonar primário, que se desenvolve nos primeiros cinco anos após a primoinfecção, é chamada de tuberculose primária. As formas de tuberculose primária contemporâneas ao complexo primário habitualmente podem ocorrer apenas nos linfonodos ou envolver o pulmão. Nesse caso, apresentam-se como formas pneumônicas, bronco-pneumônicas, cavitárias ou **atelectásicas**, também chamadas epituberculose. Uma das formas mais graves de tuberculose primária é a **forma miliar**, caracterizada pela difusão de lesões granulomatosas muito pequenas que atingem não apenas os pulmões, mas muitos órgãos.

Clinicamente a tuberculose primária pode se apresentar de forma aguda e grave (menos comum) ou de forma mais insidiosa e lenta (mais comum). Na forma insidiosa, o paciente apresenta-se irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e exame físico inexpressivo. As manifestações de hipersensibilidade extrapulmonar não são comuns; porém, quando ocorrem, são bem características da tuberculose primária (eritema nodoso, conjuntivite flictenular, artralgia de

Poncet). O exame radiológico varia de acordo com o local para o qual o bacilo foi drenado.

Tuberculose pós-primária

É a forma de tuberculose que ocorre, em geral, tardiamente, anos após o estabelecimento da lesão primária. Em regiões de prevalência elevada, essa forma clínica de reinfecção pode ocorrer ainda no final da infância ou na adolescência. O indivíduo já apresenta memória imunológica para os antígenos de *M. tuberculosis* e, em geral, desenvolve lesão mais circunscrita, de evolução mais arrastada que as formas primárias e com maior reação inflamatória do tipo hipersensibilidade, caracterizada por cavitação e fibrose. A origem pode ser tanto endógena, por reativação de um foco latente, com bacilos que se encontravam em inatividade metabólica, quanto por uma reinfecção exógena, por nova contaminação.

É mais comum nos ápices pulmonares, pelo maior aporte de oxigênio, necessário ao desenvolvimento do bacilo. A reativação do foco se dá com formação de granulomas, poucos macrófagos, poucas hemácias e rica em fibrina. Evolui para necrose de caseificação e progride para doença. Ocorre drenagem do cáseo para um brônquio, que pode levar à disseminação broncogênica para todo o pulmão. Geralmente, essa drenagem dá lugar a uma escavação pulmonar, também conhecida como "caverna tuberculosa".

A escavação pode evoluir para a cura ou para complicações. Uma das complicações da escavação é a dilatação aneurismática dos ramos da artéria brônquica (aneurismas de Rasmüssen), que, antes dos antimicrobianos, ocorria em até 4% dos casos e que pode resultar em volumosas hemoptises, com risco de morte. Em algumas situações, a imagem radiológica da escavação pode permanecer após a cura. Mesmo que ocorra a cura bacteriológica após o estabelecimento dessas cavernas, é importante ressaltar que poderá haver sequelas, às vezes grosseiras e com consequências importantes para a qualidade de vida do paciente.

Algumas complicações do processo destrutivo parenquimatoso ocasionadas pelo desenvolvimento da forma pós-primária são: escavação saneada aberta, escavação fechada sem brônquio de drenagem, bronquiectasias, destruições pulmonares, desvios de órgãos do mediastino, escoliose. Em algumas situações, a escavação pode ser colonizada posteriormente por fungos (micetoma intracavitário). A hemoptise é frequente em pacientes com tais sequelas, podendo ser necessário tratamento corretivo cirúrgico, em geral de prognóstico reservado. O diagnóstico precoce e a adesão ao tratamento coibem, assim, o desenvolvimento das sequelas graves.

Vias de disseminação

Conceitua-se como tuberculose disseminada quando mais de um órgão é acometido concomitantemente. A disseminação acontece sempre a partir do foco pulmonar, e consequentemente há invasão da corrente linfática e sanguínea. As formas clínicas podem ser resultantes da preponderância de uma sobre a outra, ou não.

São quatro as vias pelas quais os sítios extrapulmonares podem ser acometidos na tuberculose:

- **via linfo-hematogênica** – responsável por algumas formas pulmonares e pela maioria das formas extrapulmonares, uma vez que é o caminho natural do bacilo após sua entrada no organismo: tuberculose ganglionar, renal, adrenal, óssea, meningoencefálica, ganglionar intra-abdominal e peritoneal e geniturinária;
- **via hematogênica** – ao alcançar diretamente a corrente sanguínea, pode ocasionar formas disseminadas agudas da doença;
- **por contiguidade** – responsável pelas formas pleural, a partir do pulmão; pericárdica, a partir de linfonodos mediastinais; peritoneal, a partir de linfonodos mesentéricos, alças intestinais ou trompas (por ruptura de pequenos divertículos); e algumas formas de tuberculose cutânea periorificial, a partir, por exemplo, de focos ósseos;
- **intracanalicular** – comprometimento de vias aéreas altas, a partir do pulmão; trato urinário inferior e sistema genital masculino, a partir do rim; endométrio e peritônio, a partir das trompas (por saída do material caseoso pelos óstios uterino e abdominal).

Referências

ASCHOFF, L. *Anatomia patológica de la tuberculosis*. Barcelona: Editorial Labor, 1935.

BERMUDEZ, L. E.; GOODMAN, J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. *Infection and Immunity*, Washington, DC, v. 64, p. 1400-1406, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/Aids. *Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes*. Brasília, DF, 2000. Disponível em: <http://www.Aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BAEAA975D-0BEA-40E4-9778-A1F257649738%7D/Antiretrov_Tuberculo_final2000.pdf>. Acesso em: 10 maio 2008.

BRIGHENTI, S.; ANDERSSON, J. Induction and regulation of CD8+ cytolytic T cells in human tuberculosis and HIV infection: review. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 396, n. 1, p. 50-7, 21 May2010.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Projeto MSH*: tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT, da década de 80. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, 1993. Número especial

CHIBANTE, A. M. S.; HIJAR, M. A. (Org.). *[Atlas] A imagem na tuberculose pulmonar*. Rio de Janeiro: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/>. Acesso em: 5 mar. 2014.

COOPER, A. M.; FLYNN, J. L. The protective immune response to mycobacterium tuberculosis. *Current Opinion in Immunology*, Philadelphia,v. 7, p. 512-516, 1995.

DALEY, C. L. et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.326, n.4, p. 231-35, 1992.

FENTON, M. J.; VERMEULEN, M. W. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infection and Immunity*, Washington, DC,v. 64, p. 683-690, 1996.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. Immunology of tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, Palo Alto,v. 19, p. 93-129, 2001.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infection and Immunity*, Washington, DC, v. 69, p. 4195-4201, 2001.

HOPEWELL, P. C. Factors influencing the transmission and infectivity of mycobacterium tuberculosis:implications for clinical and public health management. In: HOPEWELL, P. C. *Respiratory infections*. New York: Livingston Churchill, 1986.

HOPEWELL, P. C. Tuberculosis and infection with the human immunodeficiency virus. In: REICHMAN, L. B. (Ed.); HERSHFIELD, E. S. (Ed.). *Tuberculosis:* a comprehensive international approach. New York: Marcel Dekker, 1993.

JONES, B. E. et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *American Review of Respiratory Disease*, New York,v. 148, p. 1292-1297, 1993.

LURIE, M. B.; DANNENBERG, A. M. Macrophage function in infectious disease with inbred rabbits. *Bacteriological Reviews*, Washington, DC, v. 29, n. 4, p. 466-476, Dec. 1965.

O'BRIEN, L.; ROBERTS, B.; ANDREW, P. W. In vitro interaction of mycobacterium tuberculosis and macrophages: activation of anti-mycobacterial activity of macrophages and mechanisms of anti-mycobacterial activity. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Berlin,v. 215, p. 97-130, 1996.

OLIVEIRA, M. G. R.; CAMARGOS, P. A. M. Profilaxia da tuberculose perinatal. In: COUTO, J. C. F.; ANDRADE, G. M. Q.; TONELLI, E. *Infecções perinatais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

RICH, A. R. *The pathogenesis of tuberculosis*. Springfield: Charles Thomas, 1951.

RIGSBY, M. O.; FRIEDLAND, G. Tuberculosis and immunodeficiency virus infection. In: DEVITTA JUNIOR, V. T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, A. S. (Ed.). *Aids:* etiology, diagnosis, treatment and prevention. 4nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A. B. Tuberculose. In: TARANTINO, A. B. *Doenças pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007.

ROUILLON, A. et al. La transmision del bacilo tuberculoso: el efecto de la quimioterapia. In: ROUILLON, A. et al. *Metodos de control de la tuberculosis*. Washington, D.C.: Organizacion Panamericana de la Salud, 1977. (Publicación científica, 346).

SCHAIBLE, U. E.; COLLINS, H. L.; KAUFMANN, S. H. Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. *Advances in Immunology*, New York,v. 71, p. 267-377, 1999.

STYBLO, K. *Estado del arte*, I: epidemiologia de la tuberculosis. Bol. UICT., n. 53, p. 145-157, 1978.

STYBLO, K. Relación entre riesgo infeccion tuberculosa y riesgo de desarollar una tuberculosis contagiosa. *Boletim UICT*, v. 60, n. 3-4, p. 117-119, 1985.

SURCEL, H. M. et al. Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunology*, Oxford, v. 81, p. 171-176, 1994.

7. Diagnóstico

Angela Maria Werneck Barreto, Clemax Couto Sant'Anna,
Carlos Eduardo Dias Campos, Cristina Alvim Castello Branco,
Domênico Capone, Eduardo Pamplona Bethlem, Fátima Moreira Martins,
Fernando Augusto Fiúza de Melo, Genésio Vicentin, Germano Gerhardt Filho,
Hisbello da Silva Campos, Luiz Carlos Corrêa da Silva,
Maria das Graças R. Oliveira, Paulo César de Souza Caldas
e *Waldir Teixeira Prado*

Neste capítulo, serão apresentados os meios e métodos para se fazer uma investigação diagnóstica de tuberculose. O diagnóstico envolve a anamnese, o exame físico e a realização de exames complementares. Deve-se estar particularmente atento para o histórico do paciente, identificando precocemente casos de recidiva ou de abandono de tratamento, e para dados de sua vida social que apontem contato recente com pacientes com tuberculose. O profissional da saúde deve ter domínio sobre o significado dos principais resultados dos **exames complementares** e a capacidade de analisar o conjunto das informações, a fim de conseguir o êxito de um diagnóstico correto e precoce.

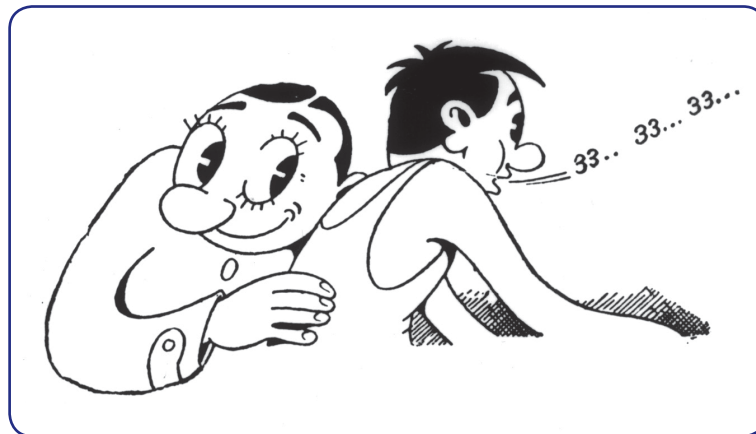
Sinais e sintomas

Os profissionais da saúde são treinados para identificar sinais e sintomas clínicos e analisar sua evolução ao longo do tempo, bem como organizar os trabalhos de investigação para chegar a conclusões válidas. No caso da tuberculose, o médico deve orientar-se por algumas evidências descritas a seguir.

Evidências importantes a considerar no diagnóstico da tuberculose

- A tuberculose se manifesta habitualmente por uma síndrome infecciosa de curso crônico, com febre baixa.
- É uma doença que consome, debilitando e emagrecendo o indivíduo. ▸

- A localização mais frequente é a pulmonar; tosse com ou sem expectoração por três semanas ou mais é o sintoma mais frequente. Podem ocorrer escarros sanguíneos e hemoptise, especialmente em adultos.
- Nas formas extrapulmonares, o quadro clínico varia conforme a localização e a gravidade do caso.
- A forma extrapulmonar mais prevalente em adultos é a pleural, a qual pode se apresentar com forma aguda de dor torácica e febre, podendo ser confundida com quadro pneumônico.
- As formas primárias são mais frequentes nas crianças.
- A maioria dos casos ocorre na faixa etária entre 15 e 50 anos.
- Pessoas recém-infectadas há até dois anos têm maior probabilidade de adoecer.
- Idosos, diabéticos, pessoas vivendo com o vírus HIV e com outras condições de imunossupressão, como neoplasias, gastrotectomizados, pacientes com silicose e portadores de insuficiência renal crônica, têm maior probabilidade de adoecer. ■

Figura 1 – Ilustração para o folheto Tuberculose do SNT

Charge: Luís Sá ([19--]).

Fonte: Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

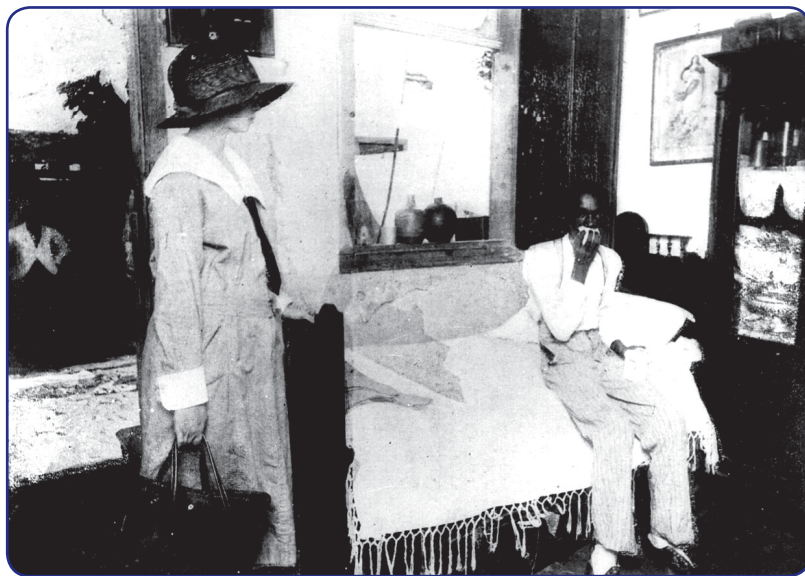
Probabilidade social

A tuberculose é uma doença com fortes componentes sociais e econômicos. Pessoas com baixa renda, vivendo em comunidades urbanas densas, com precárias condições de habitação e com famílias numerosas, têm maior risco de infecção e de adoecimento e morte por TB. Nessas condições, o indivíduo em contato com um paciente com tuberculose pulmonar, no domicílio ou na vizinhança, está mais exposto à infecção e ao adoecimento. Do mesmo modo, moradores de instituições de longa

permanência, como presídios, instituições de abrigo para menores em conflito com a lei, abrigos de idosos, abrigos sociais, entre outras, têm também maior probabilidade de se infectar e adoecer.

Para refletir

Como o profissional da saúde pode agir de modo ativo para buscar pessoas nas circunstâncias de maior probabilidade?

Foto 1 – Doente sendo socorrido pela Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose

Fonte: Achirvos de Hygiene (1930).

Busca na comunidade

Deve-se fazer a busca de casos de tuberculose **em** todos os adultos que apresentem tosse e expectoração por três semanas ou mais, através do exame bacteriológico. Sempre que possível, mas principalmente quando a baciloscopia direta for persistentemente negativa ou não houver expectoração **(sintomático respiratório)**, o paciente deve ser encaminhado a uma Unidade Básica de Saúde (UBS) para os exames necessários.

A busca de casos deve integrar o trabalho do agente que faz visita domiciliar sistemática, sobretudo nas comunidades em que esteja organizada a atenção primária de saúde.

Atenção especial deve ser dada a populações de maior risco de adoecimento, representadas, sobretudo, por residentes em comunidades fechadas de longa permanência, onde se justifica a busca ativa periódica de casos. Alcoolistas, usuários de drogas endovenosas, moradores de rua, trabalhadores da saúde e outros em contato com bacilíferos também são prioritários para essa ação. Incluem-se nessa categoria,

ainda, os imunodeprimidos por uso de medicamentos, com doenças imunossupressoras, principalmente a Aids.

Busca na demanda

A conduta adequada é interrogar, de forma sistemática, as pessoas que, por qualquer motivo, procuram os serviços de saúde. Deve-se averiguar a ocorrência de tosse e expectoração há três semanas ou mais e submetê-las a exame bacteriológico e radiológico, quando adequado.

Quadro 1 – Busca de casos de tuberculose e exames a serem realizados

Quem buscar?	Exames
Sintomáticos respiratórios com história de contatos com doentes tuberculosos	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Pessoa soropositiva para HIV	Prova tuberculínica Radiografia do tórax Baciloscopia e cultura de escarro, se houver
Indivíduos com tosse e expectoração por três semanas ou mais	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Sintomáticos respiratórios que vivem em instituições fechadas	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Trabalhador da saúde sintomático respiratório	Baciloscopia de escarro Radiografia do tórax
Criança contato de Baar positivo	Radiografia do tórax e prova tuberculínica

A organização do sistema de busca de casos na unidade de saúde compreende os seguintes elementos:

- envolvimento de toda a equipe de saúde (médicos, enfermeiros, demais profissionais de nível superior e auxiliares) na busca dos sintomáticos respiratórios entre a população que demanda a unidade de saúde, por qualquer motivo;
- sistema de registro dos sintomáticos respiratórios identificados para uma avaliação do parâmetro na demanda;
- participação do laboratório com pessoal treinado nas técnicas de baciloscopia e no registro dos sintomáticos respiratórios examinados;
- sistema de referência para encaminhamento dos casos que requeiram maior capacidade resolutiva.

Uma vez identificado o sintomático respiratório na demanda da unidade de saúde, devem ser escolhidos os exames complementares necessários (Quadro 1) e, de acordo com a situação, definir a conduta a ser tomada.

Busca entre contatos

Os contatos de doentes bacilíferos têm maior risco de adoecer e, por essa razão, constituem o grupo prioritário para a busca de casos. Esse grupo compreende todas as pessoas, familiares ou não, que convivem com o paciente com tuberculose em um mesmo ambiente, seja o próprio domicílio, as instituições de longa permanência, escola ou pré-escola. Atenção a todos os contatos de crianças com TB, que são, em geral, resultantes de exposição intradomiciliar e devem ser investigados. Recomenda-se a realização de visita domiciliar para investigação das condições de transmissão e convivência dos contatos identificados na entrevista do caso-índice.

Todos os contatos serão convidados a comparecer à unidade de saúde para serem avaliados de forma criteriosa, com anamnese e exame físico. As pessoas sintomáticas, adultos ou crianças, devem ser investigadas de forma ampliada com radiografia de tórax, baciloscopia de escarro e/ou outros exames, de acordo com cada caso, principalmente as pessoas com HIV/Aids. Para as pessoas assintomáticas, adultos e adolescentes maiores de 10 anos, deve-se realizar PT e tratar ou não de ILTB, após afastada doença ativa por meio de exame radiológico. Contatos com história prévia de TB tratada anteriormente, com quaisquer resultados da PT, não devem ser tratados para ILTB. No caso de se encontrar uma PT maior que 5 mm, deve-se repeti-la entre cinco e oito semanas após a primeira PT, para verificação de possível conversão por infecção recente. Será considerada conversão da PT quando houver um incremento de, pelo menos, 10 mm em relação à anterior.

A avaliação dos contatos dos pacientes bacilíferos deve ser realizada pela atenção básica. Todos devem ser convidados a comparecer à unidade de saúde e investigados de acordo com as figuras a seguir.

O resultado da avaliação do contato deve ser registrado em prontuário ou ficha específica. Os contatos registrados e examinados devem ser informados no livro de Registro e Acompanhamento de Tratamento de Casos de Tuberculose (Anexo B), em campo específico. Não sendo constatada TB ou não existindo indicação de tratamento da ILTB, serão orientados a retornar à unidade de saúde, em caso de aparecimento de sinais e sintomas sugestivos de tuberculose, particularmente sintomas respiratórios.

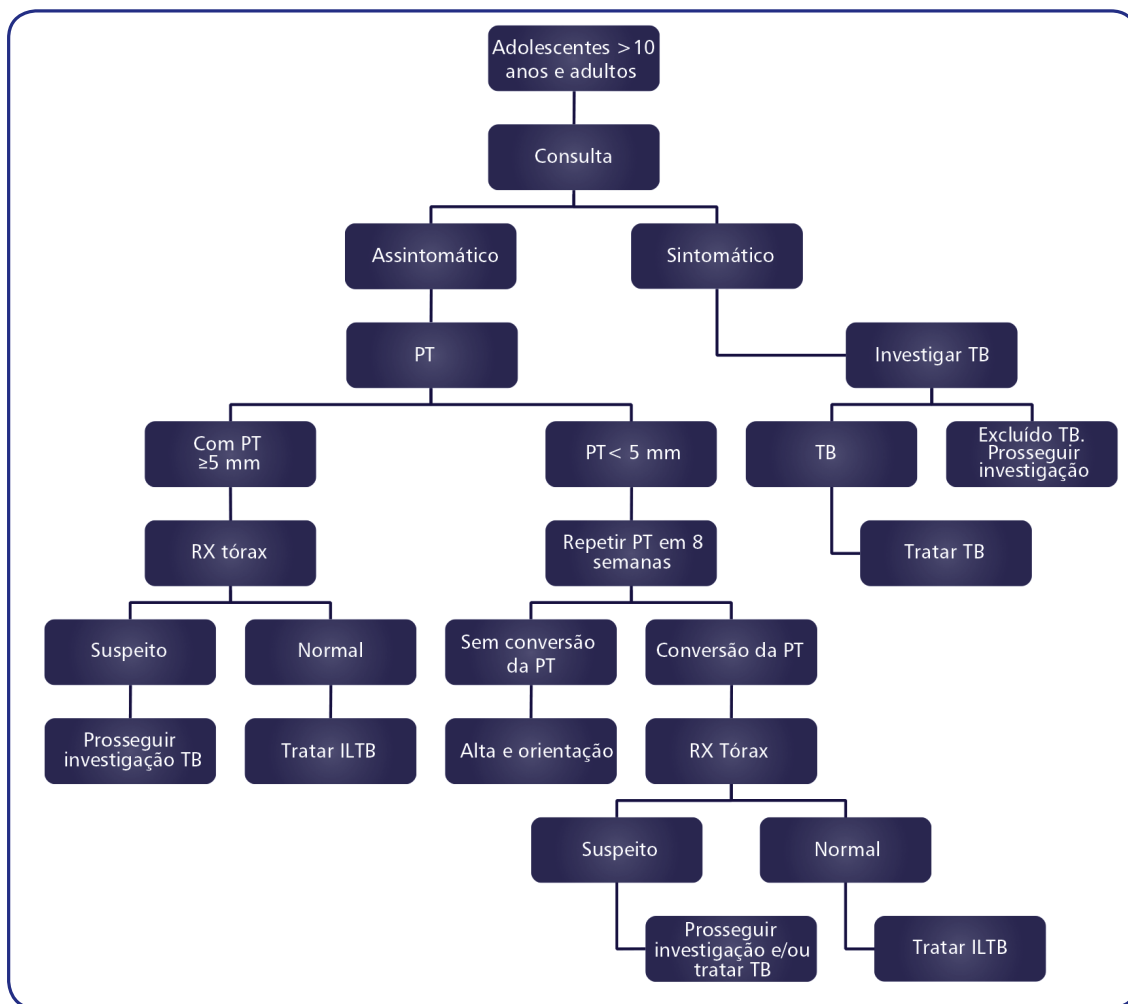
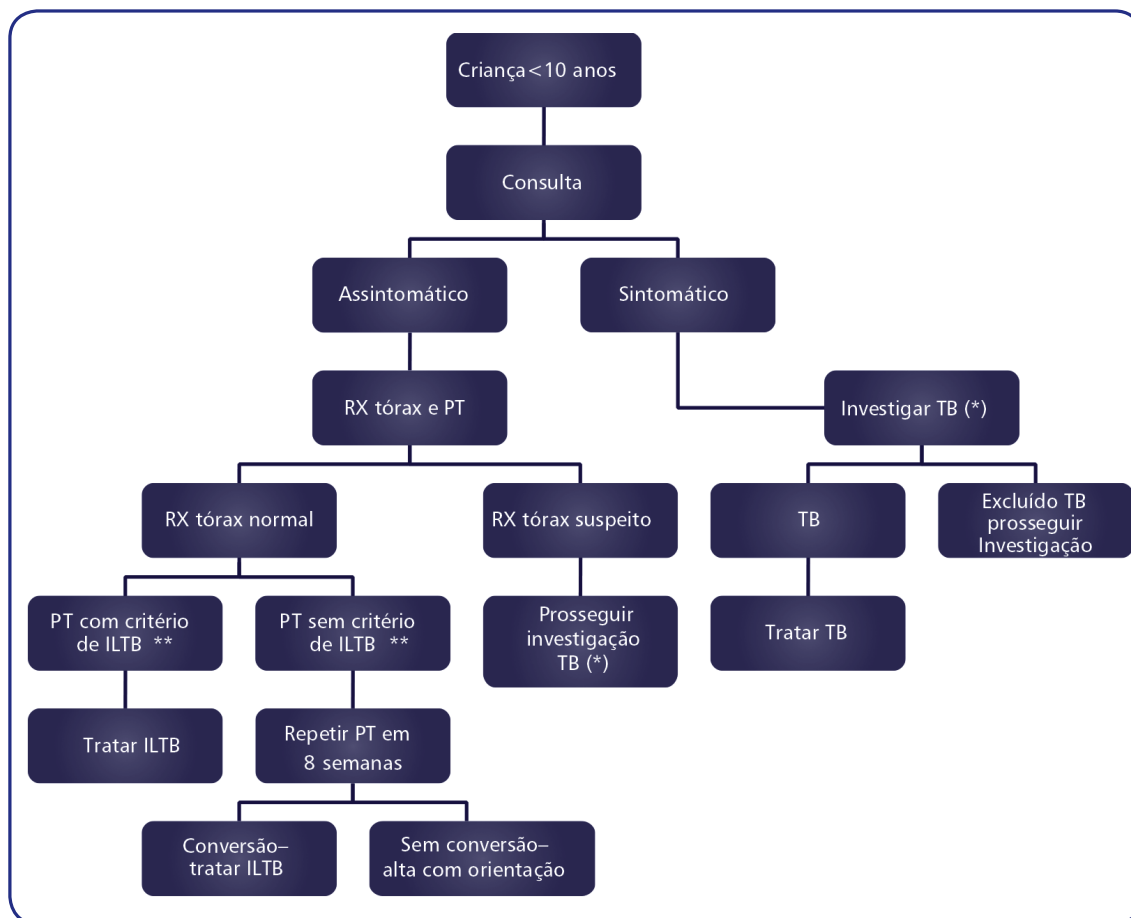
Figura 2 – Fluxograma para investigação de contatos adultos e adolescentes >10 anos

Para crianças assintomáticas, recomenda-se realizar PT e radiografia de tórax na primeira consulta. Se PT for maior que 5 mm em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de dois anos ou portadoras de qualquer condição imunossupressora ou maior que 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de dois anos, tratar ILTB. Se PT não preencher os critérios mencionados, repeti-la em oito semanas. Em caso de conversão, tratar ILTB (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma para avaliação de contatos crianças (< 10 anos)

(*) Empregar o Quadro de pontuação (ver Capítulo 4 – "Determinantes sociais, econômicos e culturais das doenças").
(**) PT 5 mm (em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos ou portadoras de condição imunossupressora); ou 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.
Nota: * Empregar o quadro de pontuação (ver Capítulo 7 – "Diagnóstico").
** PT ≥ 5mm (em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos ou portadoras de condição imunossupressora); ou ≥ 10mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.
Contatos infectados pelo HIV deverão tratar ILTB independentemente do resultado da PT (ver Parte IV – "Tratamento e prevenção da tuberculose").

Exames complementares para diagnóstico da tuberculose

Neste tópico são detalhados os exames complementares que podem ser úteis para confirmação do diagnóstico da tuberculose. Frente a um conjunto de evidências clínicas, epidemiológicas e sociais, os testes de confirmação utilizados dependerão de sensibilidade, especificidade e valor preditivo. Os exames complementares utilizados na investigação diagnóstica de tuberculose podem ser: bacteriológicos, moleculares, bioquímicos, imunológicos, histopatológicos e radiológicos.

Dentre os atualmente empregados na rotina, o exame bacteriológico é o que permite a confirmação do diagnóstico. Pode ser feito pelo método direto – baciloscopia – ou pela cultura. O exame direto é o mais empregado na rotina das Unidades de Saúde por causa de sua simplicidade, rapidez e baixo custo. Tem como principais inconvenientes o fato de necessitar de grande quantidade de bacilos no material examinado (segundo a maior parte dos autores, pelo menos 5 mil bacilos por mililitro de amostra) e de identificar o micro-organismo apenas como um Bacilo Álcool-Ácido Resistente (Baar), não diferenciando *M. tuberculosis* de outras micobactérias.

A consequência prática da primeira particularidade é que apenas lesões extensas, nas quais a população bacilar é grande, costumam apresentar resultado positivo ao exame direto. A cultura, por sua vez, permite identificar a micobactéria e pode ser positiva em presença de pequeno número de bacilos no material examinado, possibilitando o diagnóstico de lesões iniciais e paucibacilares. Entretanto, o resultado só é possível após um período de, pelo menos, duas a quatro semanas (BacTec e outros). Além de possibilitar a confirmação do diagnóstico, a cultura é útil também na avaliação da sensibilidade da micobactéria aos quimioterápicos e na identificação de outros germes álcool-ácido resistentes.

A radiologia é outro método diagnóstico frequentemente utilizado. Tem como principais desvantagens a inexistência de equipamento radiográfico em parcela significativa das Unidades de Saúde e o caráter não específico das imagens da tuberculose na radiografia simples. Com o advento da tomografia computadorizada de alta resolução, esse último ponto perdeu valor, já que, com esse método radiográfico, é possível fazer o diagnóstico de tuberculose com maior margem de certeza.

A prova tuberculínica é outro exame complementar que pode ser usado. Expressa apenas o reconhecimento, pelo sistema imune do indivíduo testado, da estrutura do bacilo tuberculoso, ou seja: detecta a infecção tuberculosa. No entanto, estudos demonstram que reações fortes ao teste tuberculínico podem ser consideradas sugestivas do diagnóstico em situações particulares.

O exame histopatológico costuma ser usado na investigação das formas extrapulmonares da tuberculose, nas quais o exame bacteriológico pode ser de difícil realização.

Novos métodos de diagnóstico vêm sendo testados com o intuito de acelerar a confirmação etiológica da tuberculose. Técnicas visando identificar a presença de *M. tuberculosis* vivo ou morto, de componentes do bacilo ou a resposta do hospedeiro contra a infecção têm sido avaliadas na busca de um método ideal, ou seja, com alta sensibilidade e especificidade, baixo custo e de realização rápida e simples.

No entanto, ainda não há uma avaliação conclusiva acerca da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos desses métodos. Por isso, só se justifica usá-los como auxiliares para o diagnóstico em serviços de referência, serviços especializados ou instituições de pesquisa.

Uso dos testes diagnósticos

Testes diagnósticos raramente são 100% acurados, isto é, podem ocorrer resultados falsos positivos e falsos negativos. Um teste diagnóstico é válido se ele detectar a maioria das pessoas com a enfermidade em questão (elevada sensibilidade) e excluir a maioria dos indivíduos sem essa enfermidade (elevada especificidade) e se o resultado positivo do teste indicar que a doença está presente (elevado valor preditivo positivo).

Novos testes devem ser validados por meio da comparação com um padrão-ouro estabelecido em uma amostra apropriada. A melhor medida de utilidade de um teste diagnóstico, provavelmente, é a **razão de verossimilhança** – maior probabilidade de encontrar um resultado positivo do teste em alguém com a doença, quando em comparação com a situação de alguém sem a mesma (SACKETT et al., 1997). Por exemplo, para determinar objetivamente a utilidade do exame radiológico do tórax (telerradiografia), nós precisamos selecionar um grupo de indivíduos e submetê-los tanto ao exame radiológico quanto ao exame laboratorial de isolamento de *M. tuberculosis* em cultura (teste padrão-ouro). Esse exercício é conhecido como validação de um teste diagnóstico.

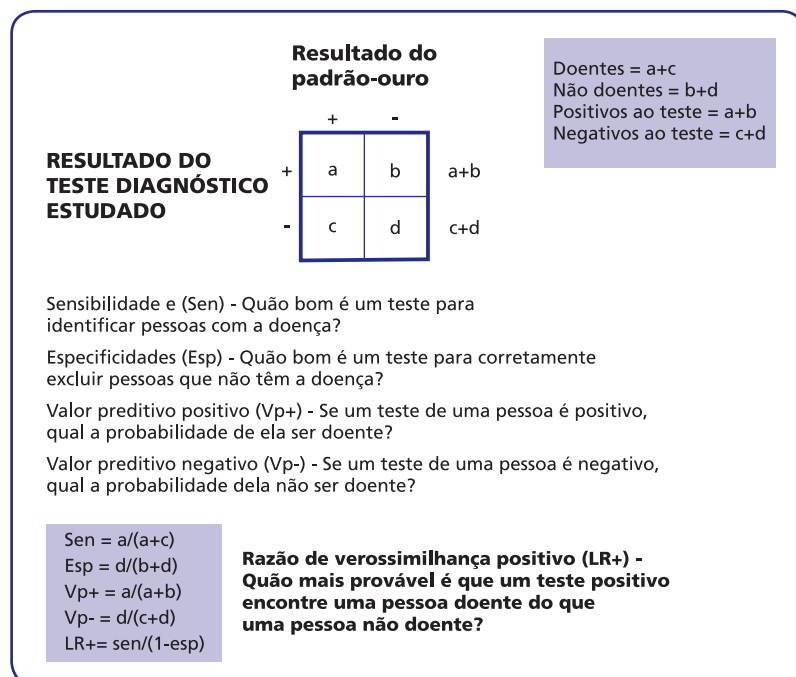
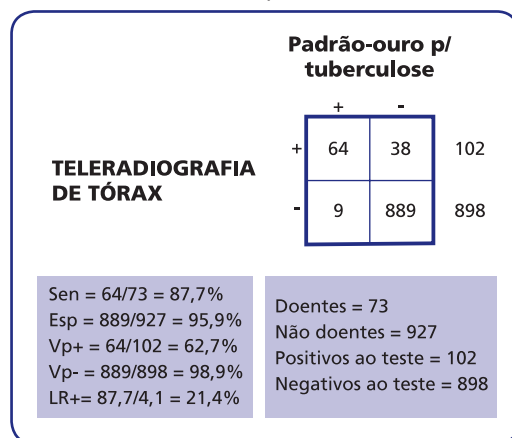
Gráfico 1 – Medindo a acurácia dos testes diagnósticos

Como resultado da aplicação desses testes, podemos classificar indivíduos como positivos e negativos. Indivíduos doentes podem ser classificados tanto como positivos como negativos, e o mesmo ocorre para indivíduos não doentes. A proporção de indivíduos classificados como positivos entre os doentes representa a capacidade de o teste identificar os doentes, ou seja, sensibilidade do teste diagnóstico. Já a capacidade de identificar os não doentes é medida pela proporção de indivíduos classificados como negativos entre os não doentes. A razão de verossimilhança positiva combina a sensibilidade e a especificidade, como consta no gráfico anteriormente apresentado.

Gráfico 2 – Padrão-ouro para tuberculose

Os valores preditivos positivos e negativos não são características dos testes, mas, sim, resultado da aplicação destes. Como consequência, podemos observar baixa capacidade de predizer a ocorrência da doença, mesmo usando testes com elevadas sensibilidade e especificidade. No exemplo anterior, o valor preditivo é de apenas 63%, ainda que a prevalência da doença não seja tão baixa (7,3%) no grupo estudado. De fato, outros exames, como a baciloscopia direta de escarro, apresentam melhor performance e, por isso, são mais indicados como ferramenta diagnóstica para o controle da tuberculose em programas de saúde pública.

Para refletir

Por que a telerradiografia de tórax, muitas vezes, ainda é o primeiro exame pedido para grande parte dos sintomáticos respiratórios (SR), se a baciloscopia direta de escarro tem melhores sensibilidade e especificidade para a TB?

Como interpretar os testes diagnósticos

Os valores preditivos positivos e negativos dos testes diagnósticos, diferentemente da sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança, dependem da prevalência da doença. Quanto mais elevada for a prevalência de uma doença, maior será o valor preditivo de um teste diagnóstico:

$$Vp+ = \frac{Sen \times P}{(Sen \times P) + (1 - Esp) + (1 - P)}$$

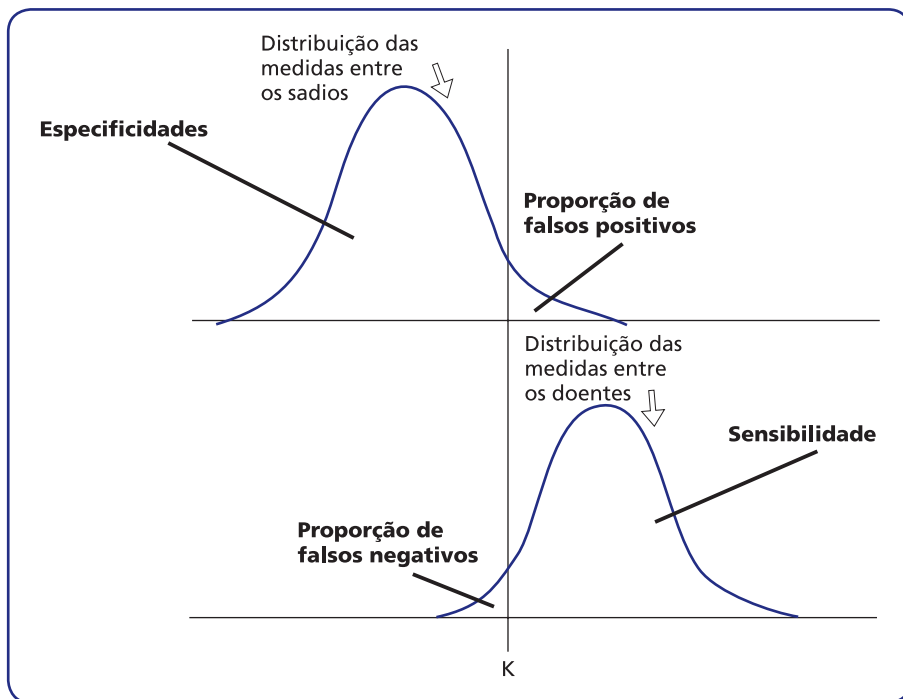
Essa equação representa a relação entre o valor preditivo positivo, a sensibilidade, a especificidade e a prevalência.

Sensibilidade, especificidade e valor preditivo de um teste diagnóstico

Algumas ferramentas usadas no diagnóstico da tuberculose baseiam-se em medidas contínuas, como, por exemplo, a prova tuberculínica (PT). Esse exame consiste na mensuração da enduração produzida pela aplicação subcutânea de um Derivado Proteico Purificado (PPD) de micobactéria. Como os resultados são expressos em milímetros, a definição de normalidade para esse teste cutâneo considera as reações observadas em indivíduos sadios comparadas com as de indivíduos infectados por *M. tuberculosis*.

O Gráfico 3 apresenta uma representação esquemática das distribuições de medidas de um teste diagnóstico quantitativo (variável contínua) e as áreas correspondentes à sensibilidade e à especificidade, segundo determinado ponto de corte “k”. Esse valor é também denominado critério de positividade, pois, acima dele, diz-se que o resultado do teste é positivo.

$$Vp+ = \frac{Sen \times P}{(Sen \times P) + (1 - Esp) + (1 - P)}$$

Gráfico 3 – Relações entre sensibilidade e especificidade

Fonte: Adaptado de Knapp e Miller (1992).

Espécimes clínicos

Material

Os espécimes clínicos comumente utilizados para a investigação do *M. tuberculosis* e de outras espécies de micobactérias são: escarro, lavado gástrico, lavado brônquico e broncoalveolar, urina, fluidos orgânicos, pus, material de biopsia e de ressecção.

Colheita de escarro

Quando colher escarro para exame, o profissional da saúde deve observar sempre as normas de biossegurança.

Condutas – A boa amostra de escarro é a proveniente da árvore brônquica, obtida após esforço da tosse, e não a que se obtém da faringe, que, usualmente, contém saliva. Solicitam-se duas amostras de escarro ao paciente, sendo a primeira colhida durante a primeira consulta, e a outra, no dia seguinte, ao despertar. O escarro deverá ser colhido em local aberto e bem ventilado. A colheita deve ser feita em potes plásticos descartáveis, transparentes, limpos, de boca larga, com tampa de rosca e capacidade de cerca de 30 a 50 ml. O nome do paciente e o seu número de registro devem ser colocados sempre no corpo, e não na tampa do pote.

Orientações ao paciente para a colheita de escarro

- Lavar a boca com água antes de expectorar, para eliminar resíduos de comida, pasta de dente e outros.
- Inspirar profundamente, reter por instantes o ar no pulmão, tossir e lançar o material no recipiente. Essa operação deverá ser repetida até a obtenção de três eliminações de escarro, evitando que escorra pela parede externa do pote.
- Fechar hermeticamente o pote e envolvê-lo em papel limpo, com o cuidado de manter o frasco com a boca para cima.
- Lavar as mãos com água e sabão.

Quando a expectoração é escassa, pode-se recorrer a outros métodos, como indução do escarro e colheita do material por broncoscopia e lavagem gástrica. O escarro induzido é obtido após micronebulização (2-4 ml de solução de cloreto de sódio a 3%).

Colheita de outros materiais

Pela escassa quantidade de bacilos presentes (materiais paucibacilares), os espécimes descritos a seguir devem ser submetidos a baciloscopia e também ser semeados para cultura em meios apropriados.

a) **Urina –** Recomenda-se a colheita de todo o volume da primeira urina da manhã. O número de amostras recomendado é de, no mínimo, três e, no máximo, seis, colhidas em dias consecutivos. Antes da micção, deve-se lavar a genitália externa com água e sabão. O recipiente (de 300 a 500 ml) deve estar limpo, e a amostra deve ser encaminhada o mais rápido possível ao laboratório, acondicionada em isopor com gelo.

b) **Líquido cefalorraquidiano, pleural, ascítico e outros –** Colher esses materiais em tubo estéril e enviar ao laboratório imediatamente, de preferência acondicionado em isopor com gelo.

c) **Biopsia e material de ressecção –** Colher esses materiais em frasco com água destilada ou salina fisiológica estéril. Não adicionar conservantes (formol ou outros). Enviar ao laboratório imediatamente, de preferência acondicionado em isopor com gelo.

d) **Sangue –** Colher esse espécime em tubo estéril, agregando de preferência o SPS (polianetol sulfonato de sódio) como anticoagulante. O volume recomendado é de 5 ml. Enviar ao laboratório imediatamente.

e) **Endométrio –** No caso de suspeita de tuberculose uterina, deve-se realizar a biopsia de endométrio, e não a colheita de sangue menstrual.

Conservação e transporte das amostras

Quanto mais rapidamente o espécime chegar ao laboratório, maior será a possibilidade de se encontrar *M. tuberculosis* e outras micobactérias. A temperatura ambiente e o tempo favorecem a multiplicação de micro-organismos contaminantes. O escarro obtido de expectoração pode ser excepcionalmente conservado sob refrigeração por até sete dias, sem que haja prejuízo na realização da baciloscopia e da cultura. Se examinado num prazo de até 24 horas, não há necessidade de refrigeração do material, desde que não exposto ao sol ou a temperaturas elevadas.

Exames bacteriológicos

Baciloscopia

É fundamental que os profissionais da saúde conheçam as condições que asseguram a confiabilidade dos resultados da baciloscopia e da cultura. Para que o laboratório possa fornecer resultados, é necessário que receba espécimes que provenham do local da lesão que se investiga e que sejam identificados, conservados e transportados adequadamente.

A baciloscopia pelo método Ziehl-Neelsen é um exame simples, rápido, econômico e o mais utilizado no diagnóstico da tuberculose pulmonar. A cultura, apesar de ser o método mais específico e sensível para detectar o bacilo da tuberculose, é indicada na confirmação de casos de tuberculose pulmonar, sobretudo naqueles com baciloscopia negativa, no diagnóstico da tuberculose extrapulmonar e no diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias.

Figura 4 – Ilustração para folheto de tuberculose do SNT

Autor da Charge: Luis Sá ([19--]).

Fonte: Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Preparação do esfregaço

Para evitar erros resultantes de troca de lâminas, deve-se destampar o pote da amostra a ser examinada somente frente à lâmina correspondente, assegurando-se que ambos tenham o mesmo número de identi-

ficação. Não é recomendável o processamento de mais de dez amostras simultaneamente. As lâminas devem ter 1/3 de sua superfície destinado à numeração e 2/3 reservados para o esfregaço.

Condutas para a preparação do esfregaço

a) A preparação do esfregaço deve ser feita atrás da chama de um bico de Bunsen (ou lamparina a álcool) para evitar a contaminação do manipulador ou, ainda, em equipamentos especiais de segurança biológica (cabine de segurança biológica). Deve-se dar preferência à utilização de aplicadores descartáveis de madeira para escolha da partícula e preparo do esfregaço, uma vez que a flambagem da alça de platina é uma etapa que produz grande número de aerossóis, oferecendo risco de contaminação.

b) O aplicador de madeira deverá ser partido em dois, e suas extremidades farpadas auxiliarão a escolha da partícula útil, constituída pela parte purulenta ou mais espessa que a amostra contém.

c) Colocada a partícula sobre a lâmina, estendê-la com o aplicador em movimentos de vaivém até a obtenção de uma película homogênea, que não seja nem muito espessa nem muito delgada. Após a secagem do esfregaço à temperatura ambiente, fixar cada lâmina com três passagens rápidas sobre a chama.

Coloração de Ziehl Neelsen

A técnica de Ziehl-Neelsen tem três fases:

1ª fase: Coloração

- Colocar o conjunto de lâminas fixado sobre o suporte de coloração, com o esfregaço voltado para cima.
- Cobrir a totalidade da superfície do esfregaço com fucsina fenicada previamente filtrada.
- Aquecer o esfregaço suavemente com a chama de uma mecha de algodão umedecida em álcool (ou com a chama do bico de Bunsen ou da lamparina), passando-a lentamente por debaixo das lâminas, até que se produza emissão de vapores. Repetir essa operação até que se completem três emissões sucessivas, assegurando-se de que a fucsina não ferva e que o esfregaço esteja permanentemente coberto por fucsina durante o aquecimento. A operação deve durar, no máximo, cinco minutos.
- Eliminar a fucsina lavando a lâmina com um jato d’água de baixa pressão sobre a película corada, cuidando para que não se desprenda.

2ª fase: Descoramento

- Cobrir toda a superfície do esfregaço com álcool-ácido.
- Segurar a lâmina entre o polegar e o indicador e fazer movimentos de vaivém, para que o álcool vá descorando e arrastando a fucsina.
- Eliminar o álcool-ácido quando adquirir coloração vermelha, tal como se fez com a fucsina.
- O esfregaço estará descorado quando suas partes mais grossas conservarem apenas um ligeiro tom rosado.

3ª fase: Coloração de fundo

- Cobrir toda a superfície do esfregaço com azul de metileno.
- Lavar as lâminas exatamente do mesmo modo como se fez para a fucsina e deixá-las secar à temperatura ambiente, na estante de madeira.

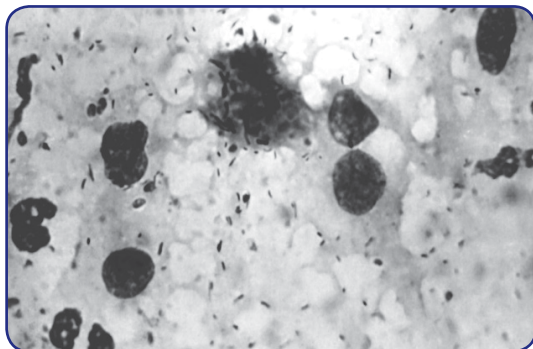
Observação microscópica

Os germes álcool-ácido resistentes (micobactérias) com a coloração de Ziehl-Neelsen apresentam-se como bastonetes delgados, ligeiramente curvos, mais ou menos granulosos, isolados aos pares ou em grupos e corados de vermelho num fundo azul. A observação microscópica deve verificar a existência e a quantidade aproximada de bacilos álcool-ácido resistentes em cada campo microscópico.

Quadro 2 – Leitura de lâminas e resultado da baciloscopia (contagem semiquantitativa)

Baar por campo microscópico	Resultado
Nenhum bacilo em 100 campos observados	Negativo
Menos de 1 bacilo por campo em 100 campos observados	+
De 1 a 10 bacilos por campo em 50 campos observados	++
Mais de 10 bacilos por campo em 20 campos observados	+++

Fonte: Centro de Referência Prof. Hélio Fraga (2005).

Figura 5 – Esfregaço de escarro – Bacilo de Koch

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

A Figura 5 mostra que os bacilos de Koch são bastonetes retilíneos e delgados corados pela fucsina fenicada, podendo apresentar formas curvas e com extremidades ligeiramente arredondadas, medindo entre 2 e 4 micrômetros de comprimento por 0,4 a 0,5 micrômetros de largura. Apresentam-se isolados ou em pequenos grupos.

Cultura

Até o momento, o diagnóstico de certeza da tuberculose é realizado por meio da cultura do material da lesão, com isolamento e identificação do bacilo. Os espécimes utilizados para o isolamento de micobactérias podem ser contaminados, como é o caso do escarro, da urina e da lesão de cavidade aberta; ou não contaminados, como líquidos, sangue e tecidos. No primeiro caso, é necessário eliminar a flora associada que, por se desenvolver muito mais rapidamente, contamina o meio de cultura e impede a multiplicação dos bacilos.

O meio de cultura mais utilizado para o isolamento de *M. tuberculosis* é o de Lowenstein-Jensen. É um meio complexo, rico e que propicia o crescimento da maioria das micobactérias. O crescimento do *M. tuberculosis* ocorre em torno do 28º dia de incubação à temperatura de 37ºC.

A cultura de *M. tuberculosis* realizada em meio Lowenstein-Jensen (L-J) e/ou outros meios sólidos, tais como Middlebrook 7H10 ou 7H11, ainda é o método de detecção de referência. Porém, sistemas alternativos em meio líquido, incluindo detecção automática ou visual de metabólitos produzidos ou consumidos durante o crescimento micobacteriano, estão disponíveis no mercado.

O sistema pioneiro foi o BACTEC 460TB (Becton, Dickinson & Company), que detecta a liberação de CO2 marcado isotopicamente durante

o crescimento bacilar. Em razão de problemas associados ao uso de material radioativo e à contaminação das amostras durante a inoculação, sistemas alternativos têm sido desenvolvidos. Um deles é o MB/BacT, um sistema fechado e automático para detecção colorimétrica de CO2. Atualmente, o sistema de detecção mais utilizado é o que foi inicialmente descrito como *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT; Becton, Dickinson & Company): é um método que utiliza tubos de ensaio com base de silicone impregnado com moléculas fluorescentes na ausência de O2. O crescimento bacteriano pode ser avaliado visualmente (MGIT) ou automaticamente (BACTEC 9000 MB; BACTEC MGIT 960). Uma variante é o MB Redox (Biotest AG), baseado na formação, durante o crescimento, de um sal formazan insolúvel e colorido.

O sistema automatizado MGIT 960 (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) utiliza um sensor fluorimétrico que detecta a quantidade de oxigênio consumido ou metabolizado pela micobactéria. Tem capacidade de incubação de até 960 culturas com monitoramento contínuo. O material é semeado em um meio líquido que contém um composto fluorescente. Quando há crescimento de micobactérias, ocorre o consumo de oxigênio, o qual é detectado pelo aparelho.

Diversos trabalhos têm buscado avaliar a sensibilidade, a velocidade de detecção de *M. tuberculosis* e de outras espécies micobacterianas (MNT) e a taxa de contaminação a partir de espécimes clínicos utilizando métodos convencionais e novos. A maior vantagem dos métodos novos é a redução do tempo de detecção de crescimento bacilar, que passa de 20-25 dias com o método L-J para 7-15 dias, dependendo da carga bacilar inicial da amostra. Tanto as amostras estéreis quanto as respiratórias podem ser avaliadas, exceto o sangue, que requer sistemas particulares (BACTEC 13A *blood culture system*; BACTEC MYCO/F *lytic*). Através da inclusão de antibióticos no meio, os métodos ainda permitem a diferenciação do complexo MTB de micobactérias atípicas e a avaliação da sensibilidade a drogas. A combinação de sistemas de cultura automática e sondas genéticas ou kit de PCR aumenta ainda mais a velocidade de detecção de crescimento.

Em um estudo de Mukhopadhyay e outros (2006), no qual se procurou comparar a baciloscopia e a cultura do escarro com um teste sorológico (ASSURE TB *Rapid Test*), verificou-se que o teste sorológico possibilitava aumento discreto da sensibilidade, porém tinha menor especificidade que os métodos bacteriológicos tradicionais. A conclusão final foi de que a associação de métodos geraria pequeno aumento da sensibilidade, mantendo a especificidade moderada.

Identificação

Após o crescimento da cultura é necessário identificar a espécie micobacteriana, comumente através de testes bioquímicos. No caso de *M. tuberculosis*, são utilizados os testes de produção de niacina, redução de nitrato, termoinativação da catalase a 68ºC, ou provas de crescimento na presença de agentes inibidores, como ácido p-nitrobenzoico (PNB) e hidrazida do ácido 2-tiofenocarboxílico (TCH). Entretanto, para as espécies de micobactérias não causadoras de tuberculose (MNT) são necessários outros métodos diagnósticos, incluindo aqueles baseados em biologia molecular, tais como PCR-PRA, sondas genéticas e sequenciamento.

Teste de sensibilidade às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose

O teste de sensibilidade é realizado a partir do crescimento ocorrido na cultura, e o seu resultado é obtido em 20 a 28 dias, quando se utiliza a metodologia clássica (método das proporções em meio de Lowenstein-Jensen). Esse teste está validado apenas para as drogas convencionais (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etionamida e estreptomicina).

Atualmente, os testes de sensibilidade podem ser efetuados, também, através do crescimento da cepa de *M. tuberculosis* a ser testada em meio de cultivo líquido do sistema automatizado MGIT 960, contendo concentrações conhecidas e padronizadas dos fármacos de primeira e segunda linhas utilizados no tratamento da tuberculose (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol, ofloxacina, amicacina, capreomicina e canamicina). Com a utilização do sistema automatizado MGIT 960, o resultado do teste de sensibilidade pode ser obtido mais rapidamente, ou seja, em um período médio de incubação de 7 a 15 dias.

Sendo o tratamento da tuberculose padronizado, o teste de sensibilidade só é realizado em situações especiais, como:

- falência de tratamento;
- retratamento;
- paciente com suspeita de resistência primária;
- contato de paciente resistente;
- vigilância epidemiológica.

Novos testes visam à detecção mais rápida da sensibilidade do *M. tuberculosis* para os antibióticos mais utilizados e se dividem em dois grandes grupos: métodos fenotípicos e métodos genéticos.

Os métodos fenotípicos baseiam-se na detecção da viabilidade do bacilo; as ferramentas utilizadas para sua realização são fagos, corantes e microscópio. Dois métodos verificam a replicação de micobacteriófagos em *M. tuberculosis* resistente a drogas:

- "ensaio de replicação de fago em microplaca" (MPRA);
- "ensaio de amplificação de fago biologicamente" (PhaB).

Outro princípio é a avaliação de oxidação-redução do corante **alamar blue**, o ensaio de **alamar blue em microplaca** (MABA), uma metodologia recentemente comercializada (*Alamar Blue Oxidation-Reduction Indicator, Accumed*). Outra avalia o crescimento do bacilo em meio líquido por microscópio (MODS).

Para refletir

A cultura e o teste de sensibilidade têm grande importância para o diagnóstico e acompanhamento dos casos, principalmente para os casos de resistência, porém sua realização ainda é baixa em nosso meio. Por quê?

Métodos moleculares

As tecnologias aplicadas mais frequentemente são baseadas no uso da **reação da polimerase em cadeia** (PCR). A reação da PCR consiste em produzir cópias de um DNA alvo "*in vitro*" pela utilização de elementos básicos do processo de duplicação do DNA que ocorre naturalmente nas células. A PCR é realizada em um aparelho chamado termociclador e permite a geração de bilhões de moléculas de DNA a partir de algumas cópias presentes na cultura ou na amostra clínica. O material amplificado é, normalmente, detectado em gel de agarose após coloração. Geralmente, todo o processo, desde o processamento da amostra, a reação de PCR até a avaliação do produto final, pode ser feito em um único dia.

Outra metodologia importante é o sequenciamento, que consiste em uma série de reações cuja finalidade é determinar a ordem das bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina e timina) em uma amostra de DNA. Um dos métodos mais usados é o desenvolvido por Frederick Sanger e Alan Coulson, em 1977. Nessa técnica, dois tipos de nucleotídeos são utilizados, os que contêm desorriboxinucleotídeos – dATP, dGTP, dCTP e dTTP; e os didesorriboxinucleotídeos, que não têm ponta 3´-OH e são marcados com fluorocromos. A síntese de novas fitas de DNA é produzida a partir da sequência da fita molde. A enzima DNA

polimerase leva à adição de nucleotídeos à nova fita. Enquanto ocorre a incorporação de desorriboxinucleotídeos, o alongamento continua, porém, aleatoriamente; se um didesorriboxinucleotídeo for incorporado, a reação é interrompida, gerando fragmentos de tamanhos distintos. Esses fragmentos, ao serem submetidos à eletroforese (em um sequenciador), passam pelo feixe de laser, que promove a excitação do material fluorescente. A luz emitida pelos fluorocromos é detectada, e a informação é processada através de um computador, que gera um cromatograma que contém a sequência das bases nitrogenadas.

A partir de 2005, foram desenvolvidas novas tecnologias de sequenciamento, denominadas de sequenciadores de nova geração. Elas permitem o sequenciamento de DNA em plataformas capazes de gerar informação sobre milhões de pares de bases, inclusive genomas inteiros, em pouco tempo.

Vários alvos genéticos são atualmente utilizados na identificação de micobactérias, como os genes 16S rDNA e *hsp65*. Esses dois, porém, não permitem a distinção entre espécies do complexo *M. tuberculosis*. Por causa dessas limitações, outras sequências vêm sendo utilizadas para a identificação de espécies desse complexo, como *pncA*, *oxyR* e IS6110.

Sondas genéticas

O sistema AccuProbe (*Gen-Probe Inc.*) utiliza sondas genéticas marcadas não isotopicamente e hibridização espécie-específica com parte da região 16S rDNA de organismos do complexo *M. tuberculosis* (sem diferenciar), *M. kansasii*, *M. avium-M. intracellulare* ou *M. gordonae*. O crescimento bacteriano é verificado através da detecção de luminescência com luminômetro, de acordo com a velocidade de crescimento da espécie. A combinação do AccuProbe com sistemas de cultura líquida automática torna a detecção mais rápida.

O sistema SPEED-OLIGO® MYCOBACTERIA (Vircell) é outro teste cromatográfico para a detecção do gênero *Mycobacterium* e de 19 espécies desse gênero mais frequentemente isoladas em amostras de cultura, dentre as quais *M. abscessus, M. avium, M. chelonae, M. fortuitum, M. gordonae, M. interjectum, M. intracellulare e M. kansasii*. O procedimento compreende uma etapa de amplificação do DNA por PCR e uma etapa de detecção baseada em cromatografia, e o processo inteiro demora cerca de 90 minutos.

Outros métodos

Algumas técnicas têm sido desenvolvidas para detecção de componentes bacterianos diretamente na amostra clínica ou, após alguns dias,

em cultura em meio líquido, por exemplo, a detecção de ácido tuberculoestárico, de ácidos micólicos derivados por HPLC ou do bacilo por microscopia de fluorescência. Embora mais sensíveis e rápidos do que os métodos convencionais, são necessários equipamentos caros para sua realização. A detecção de ácidos nucleicos é mais promissora em razão da rápida evolução da tecnologia, da plasticidade das aplicações, da quantidade de informação contida nas moléculas, da estabilidade das mesmas e da disponibilidade de ferramentas biológicas para reprodução e manipulação do DNA. ■

Detecção molecular de resistência a antibióticos por sequenciamento

O genoma de *M. tuberculosis* apresenta aproximadamente 4 mil genes, cada um exercendo seu papel na fisiologia da bactéria. As funções codificadas por muitos desses genes são essenciais para a viabilidade e propagação do *M. tuberculosis*. Os antibióticos usados no tratamento da TB foram selecionados por exercerem um efeito antibactericida sobre *M. tuberculosis*, ao inativar ou bloquear processos celulares essenciais. Porém, como em todas as populações de seres vivos, há heterogeneidade genética nas células de *M. tuberculosis* em um sítio de infecção: a fidelidade da replicação do DNA durante a divisão celular não tem eficiência de 100%, resultando em variações entre a sequência do genoma da "célula mãe" e da "célula filha". Essas variações são denominadas polimorfismos ou mutações e podem ser neutras, vantajosas, ou deletérias, dependendo do nicho em que a célula se encontra.

Assim, células de *M. tuberculosis* com mutações em genes que codificam funções sobre as quais os antibióticos agem podem ser resistentes a estes. Por exemplo, a rifampicina (RMP) age sobre a subunidade β da enzima RNA polimerase (codificada pelo gene *rpoB*), responsável pela transcrição dos genes e pela síntese de RNA. A ligação da RMP bloqueia a atividade catalítica da RNAP, e a célula morre por não poder repor suas moléculas de RNA. Mutação em *rpoB* resulta em uma subunidade β à qual a RMP se liga com afinidade baixa, conferindo, portanto, resistência ao antibiótico. É importante ressaltar que, em geral, as mutações que conferem resistência ocorrem em lugares específicos dos genes envolvidos. O caso de *rpoB* é emblemático: mais de 90% das mutações que conferem resistência a RMP ocorrem em uma pequena região do gene, e mais de 90% das mutações que ocorrem nessa pequena região ocorrem nos códons que codificam os aminoácidos serina 531 e histidina 526.

O estudo das bases genéticas e moleculares da resistência a antibióticos revelou os genes em que mais frequentemente ocorrem mutações que resultam em *M. tuberculosis* tolerante a drogas (Quadro 3).

Devido ao interesse em revelar o(s) mecanismo(s) molecular(es) causador(es) de resistência, genes associados à resistência contra RMP (rpoB), INH e ETH (*katG, ahpC, inhA, kasA*), SM e aminoglicosídeos (*rpsL, rrs*), EMB (*embB*), PZA (*pncA*), OFX e CIP (*gyrA*), ao contrário de muitos outros micro-organismos, mutações pontuais nesses genes contribuem muitas vezes para o desenvolvimento da resistência, e a detecção dessas mutações indica se a cepa é sensível ou não. Infelizmente, a ausência de determinadas mutações nem sempre significa que a cepa seja sensível, sugerindo o desconhecimento de outras mutações ou mecanismos de resistência. O valor preditivo da detecção de uma mutação para resistência depende do antibiótico, do gene envolvido, do grau de resistência, da fração da população bacteriana que é resistente e da origem da cepa.

Quadro 3 – Genes de *M. tuberculosis* onde mais frequentemente são encontradas mutações associadas à resistência a antibióticos usados no tratamento da tuberculose

Antibióticos	Genes de resistência										
	rpoB	*katG*	*inhA*	*kasA*	*embB*	*pncA*	*rpsL*	*rrs*	*eis*	*tlyA*	*gyrA*
Rifampicina											
Isoniazida											
Etambutol											
Pirazinamida											
Estreptomicina											
Amicacina											
Kanamicina											
Capreomiocina											
Ciprofloxacina											
Ofloxacina											

Métodos rápidos para identificação e detecção molecular de resistência a antibióticos

O amplo monitoramento dessas mutações em isolados clínicos encontrados ao redor do mundo permitiu o uso do sequenciamento desses genes para diagnóstico molecular de resistência. Durante os últimos

anos, diversas técnicas de avaliação das sequências genéticas foram descritas para detecção rápida de resistência, com a vantagem de serem baseadas em PCR e com possibilidade de serem aplicadas diretamente em amostras clínicas.

Dentre os testes comerciais, o GeneXpert MTB/RIF (Cepheid) é um método rápido para detecção de resistência à rifampicina baseado na amplificação do DNA através da técnica de PCR em tempo real. É capaz não só de identificar a presença de espécies do complexo *M.tuberculosis*, mas de detectar a presença das principais mutações no gene rpob, o qual está associado à maioria dos casos de resistência a rifampicina. A realização do teste demora cerca de duas horas e não requer o conhecimento específico em biologia molecular para realizá-lo.

Outros testes comerciais disponíveis para a detecção de resistência são o GenoType MTBDRplus e o GenoType MTBDRsl, ambos fabricados pela Hain LifeScience. Estes testes também são baseados em PCR, mas a sua realização requer uma infraestrutura prévia do local onde será realizado e um conhecimento prévio em biologia molecular por parte do técnico responsável. A grande vantagem desses testes é o fato de serem capazes de detectar mutações a vários antibióticos, como a rifampicina e isoniazida (no caso do GenoType MTBDRplus), como fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e etambutol (no caso do GenoType MTBDRsl).

Kits comerciais para detecção de organismos pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* têm a vantagem de providenciar protocolos e reagentes para processamento das amostras, além de controles para verificar falsos positivos e negativos da reação. Entretanto, a desvantagem desses kits é o preço elevado. Outro ponto negativo dos testes rápidos para detecção de resistência é que eles também detectam a presença de espécies do complexo *M. tuberculosis*, fazendo com que um indivíduo infectado com uma micobactéria não pertencente ao complexo TB não seja adequadamente diagnosticado.

Diversos estudos comparando o diagnóstico convencional com o PCR laboratorial e comercial têm mostrado grande variação nos graus de sensibilidade e de especificidade, dependendo do sistema de amplificação e do tipo e da carga bacilar da amostra clínica. Importante é o fato de encontrar PCR positivo em parte das amostras com baciloscopia e/ou cultura negativa, sugerindo a possibilidade da utilização dos testes para confirmação de casos de difícil diagnóstico.

De modo geral, os métodos moleculares oferecem diversas vantagens quando comparados aos convencionais: maior velocidade de resultados, confiabilidade, reprodutibilidade e a possibilidade de melhorar o manejo do doente. Entretanto, eles tornam obrigatório o uso de equipamentos adicionais e de pessoal treinado, o que vem dificultando seu emprego rotineiro nas áreas menos desenvolvidas, justamente onde o problema da tuberculose é maior. Para que possam ser integrados à rotina, especialmente onde eles são mais necessários, ou seja, nas regiões em que o problema da tuberculose é maior, esses exames têm de ser iguais ou melhores que os atualmente existentes e adequados aos recursos e às estruturas disponíveis. No entanto, o custo elevado e a necessidade de equipamentos sofisticados e caros, aliados à necessidade de técnicos altamente capacitados, fazem com que eles fiquem restritos aos países mais desenvolvidos ou a instituições acadêmicas ou de pesquisa, fora dos domínios dos programas de controle da tuberculose em países endêmicos.

Testes bioquímicos

Os métodos bioquímicos mais promissores são baseados na **detecção da enzima adenosina deaminase** (ADA) e na **detecção de antígenos bacterianos**. A **ADA** é uma enzima encontrada particularmente no linfócito ativado. O aumento da atividade dessa enzima no líquido pleural, junto com alguns parâmetros, é indicador de pleurite tuberculosa e, quando não é possível realizar biopsia para análise, permite iniciar o tratamento. A metodologia é colorimétrica e de fácil execução em qualquer laboratório que disponha de um espectrofotômetro. Mesmo assim, a sensibilidade e a especificidade do método para o diagnóstico de derrame pleural tuberculoso variam nos diversos estudos. Trabalhos sobre a utilização da dosagem de ADA em outros líquidos orgânicos, como líquor, soro e líquido peritoneal, para o diagnóstico de TB mostram resultados conflitantes.

Testes imunológicos

Os **métodos imunológicos ou sorológicos** baseiam-se em reações antígeno-anticorpo, ou seja, no confronto dos anticorpos produzidos pelo organismo contra componentes do *M. tuberculosis*. Esses antígenos são frações celulares do bacilo, antígenos purificados ou recombinantes, de natureza lipídica e/ou proteica. A maior parte dos testes sorológicos para TB tem sido aplicada em grupos de pacientes nos quais a baciloscopia encontra limitações, como nos casos de TB extrapulmonar, de pacientes com doença pulmonar paucibacilar ou naqueles incapazes

de expectorar. Apesar do grande número de trabalhos científicos sobre a sorologia para o diagnóstico da TB, esse método ainda não encontrou o seu lugar na prática clínica de rotina. Diferentes fatores – como a técnica sorológica utilizada, o tipo de antígeno e a classe de anticorpo pesquisado, a prevalência da TB no local, o passado imunológico e a sensibilização prévia por micobactérias (BCG ou ambientais) dos pacientes, variações genéticas, o estágio clínico e o tempo de evolução da doença – influenciam o resultado da sorologia.

IGRA (*interferon gamma release assay*)

Apresentam-se, a seguir, metodologias recentemente desenvolvidas. No entanto, ainda não há uma avaliação conclusiva acerca da sensibilidade, da especificidade e dos valores preditivos desses métodos. Por isso, só se justifica usá-las como auxiliares para o diagnóstico em serviços de referência, serviços especializados ou instituições de pesquisa. Dentre as novas tecnologias que vêm sendo avaliadas, podem-se citar duas técnicas recentemente desenvolvidas para a detecção de linfócitos T específicos para *M. tuberculosis* (Quantiferon TB Gold e T SPOT-TB). Elas apresentam sensibilidade e especificidade próximas a 100%, indicando que podem vir a ser instrumentos adequados para a detecção de doentes em regiões de baixa prevalência da tuberculose.

Ensaios sorológicos

Os métodos sorológicos baseiam-se em reações antígeno-anticorpo, ou seja, no confronto dos anticorpos produzidos pelo organismo contra componentes do *M. tuberculosis*. Esses antígenos são frações celulares do bacilo, antígenos purificados ou recombinantes, de natureza lipídica e/ou proteica. A maior parte dos testes sorológicos para TB tem sido aplicada em grupos de pacientes nos quais a baciloscopia encontra limitações, como nos casos de TB extrapulmonar, de pacientes com doença pulmonar paucibacilar ou naqueles incapazes de expectorar.

Apesar do grande número de trabalhos científicos sobre a sorologia para o diagnóstico da TB, esse método ainda não encontrou o seu lugar na prática clínica de rotina. Diferentes fatores – como a técnica sorológica utilizada, o tipo de antígeno e a classe de anticorpo pesquisado, a prevalência da TB no local, o passado imunológico e a sensibilização prévia por micobactérias (BCG ou ambientais) dos pacientes, variações genéticas, o estágio clínico e o tempo de evolução da doença – influenciam o resultado da sorologia. O ELISA é a técnica mais promissora neste momento, em razão da reprodutibilidade metodológica e da alta sensibilidade.

A maioria dos estudos realizados baseia-se na sorologia "*in house*", ou seja, utilizam antígenos purificados no laboratório. Problemas com a falta de antígenos específicos para o *M. tuberculosis* ou com a sensibilidade do método têm sido verificados, e a combinação de diferentes antígenos poderia melhorar o método. A utilização de anticorpos monoclonais contra antígenos do *M. tuberculosis* deveria tornar a metodologia 100% específica, mas não apenas isso não foi verificado, como a sensibilidade foi menor. Em situações com níveis de sensibilidade e especificidade promissores, conclui-se que o teste é mais sensível em doentes com formas pulmonares e em formas avançadas, ou seja, com maior tempo de evolução da doença. Por esse motivo, a técnica tem sido aplicada no diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa.

Kits sorológicos comerciais têm sido desenvolvidos com a intenção de tornar a técnica mais prática. Exemplos de ELISA são DETECT-TB (*Bio-Chem ImmunoSystems*) e o Kreatech EIA e EIG (*Enzyme-Immunosorbent Assay; Kreatech*). Com a intenção de tornar a sorologia mais simples, sem necessidade de equipamentos caros para interpretação e com possibilidade de uso no "campo", têm sido desenvolvidos testes utilizando imunocromatografia, para visualização rápida da reação antígeno--anticorpo por reação colorimétrica. Exemplos são o MycoDotTM *test* (DynaGen INC) e o ICT TB *test* (ICT *Diagnostics*), ambos reconhecendo IgG ligado ao antígeno. Esses sistemas ainda apresentam uma sensibilidade muito variável e necessitam de mais estudos para ter sua reprodutibilidade e sua sensibilidade mais bem avaliadas.

Diagnóstico radiológico da tuberculose pulmonar

A descoberta dos raios X, no final do século XIX, teve grande impacto no diagnóstico da tuberculose. A radiografia representa, muitas vezes, o primeiro exame complementar na abordagem diagnóstica. A tuberculose pulmonar pode apresentar inúmeros padrões radiológicos, não havendo imagem patognomônica da doença. Dado haver expressão radiográfica na maior parte das formas pulmonares, a radiografia de tórax costuma ser o primeiro exame complementar na abordagem diagnóstica.

Figura 6 – Ilustração para folheto de TB do Serviço Nacional de Tuberculose

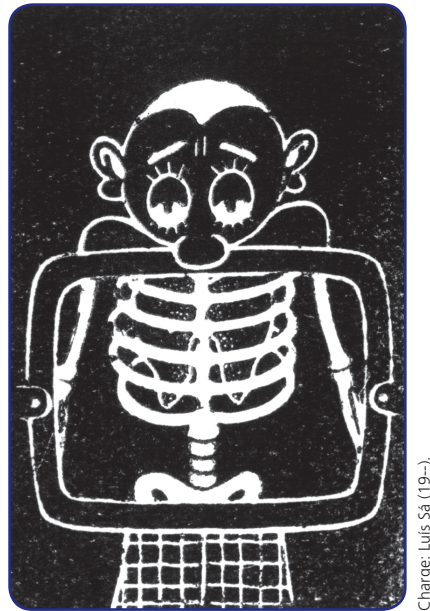
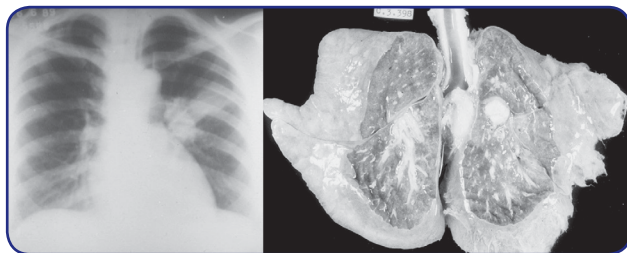
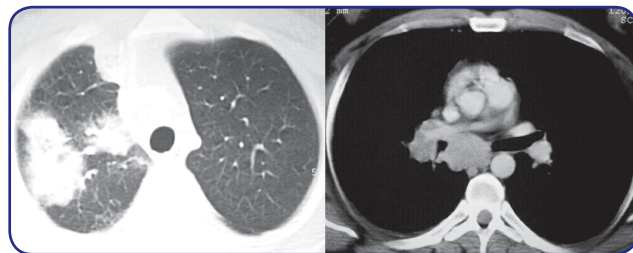
Charge: Luís Sá (19--).

Fonte: Acervo do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga.

Imagem radiológica na tuberculose primária

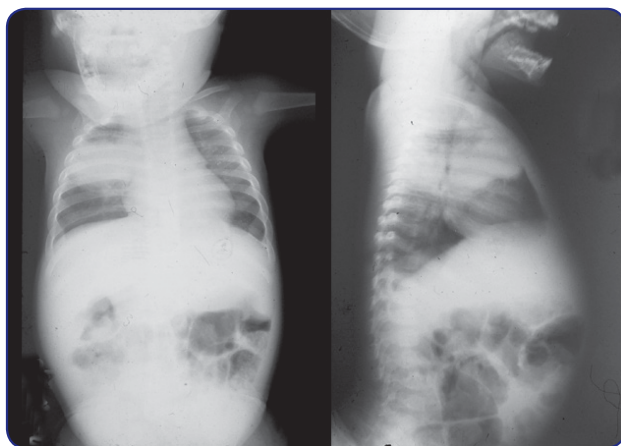
Conheça mais sobre a tuberculose primária na Parte III, Capítulo 6.

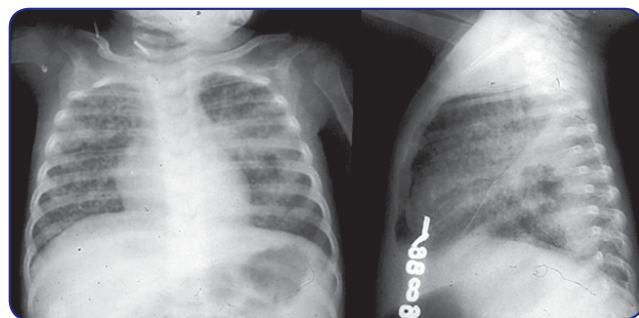
Nas regiões com alta prevalência de tuberculose, a forma primária ocorre com mais frequência na infância. A radiografia do tórax é essencial no diagnóstico da tuberculose da criança, já que o diagnóstico bacteriológico é difícil nessa faixa etária. A apresentação radiológica mais sugestiva da tuberculose primária é o complexo primário de Ranke (imagem bipolar), formado pela lesão parenquimatosa (foco de Ghon), pela linfangite e pela reação dos linfonodos mediastinais. Entretanto, a lesão parenquimatosa nem sempre é visível. A participação do polo linfonodal é mais exuberante, sendo sua regressão mais lenta que a do polo parenquimatoso. Desse modo, as linfadenomegalias mediastinais constituem as formas mais frequentes de apresentação radiológica da tuberculose primária.

Figuras 7 e 8 – Complexo primário

Focos pulmonar e linfonodal

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Focos pulmonar e linfonodal – TC

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Figuras 9 e 10 – TB primária

Epituberculose do segmento posterior do lobo superior direito

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Cavidade de paredes espessas (segmento apical do lobo inferior esquerdo) associada a opacidades micronodulares confluentes difusamente distribuídos

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

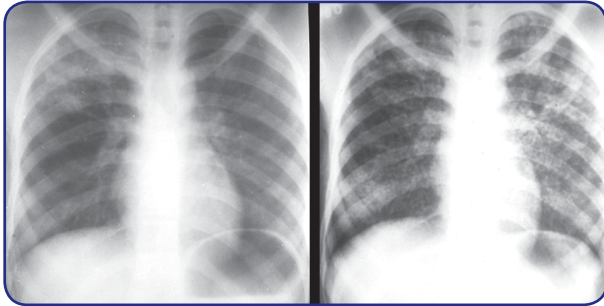
Os linfonodos habitualmente comprometidos são os da região paratraqueal e hilar direita. Em razão do aumento dos linfonodos mediastinais observado na infância, os fenômenos obstrutivos são comuns. Nessas situações, o quadro radiológico é caracterizado por atelectasias lobares, destacando-se a síndrome do lobo médio. A erosão da parede brônquica e a consequente drenagem endobrônquica de material caseoso, a partir de um linfonodo, originam lesões em outras áreas do pulmão, representadas por opacidades broncopneumônicas de limites indefinidos e com tendência à confluência. **Imagens cavitárias** podem surgir no decorrer da evolução, associadas ou não à disseminação hematogênica, e traduzem, sempre, formas mais graves. Outra forma de apresentação da tuberculose primária é a miliar. Nela, a radiografia de tórax mostra o infiltrado miliar, constituído por infiltrado intersticial micronodular difuso, bilateral. O envolvimento pleural na tuberculose da infância é raro, podendo ocorrer na adolescência. A tuberculose primária pode regredir espontaneamente, deixando como sequelas imagens parenquimatosas calcificadas ou não, conhecidas como nódulos de Ghon, bem como linfonodos mediastinais calcificados.

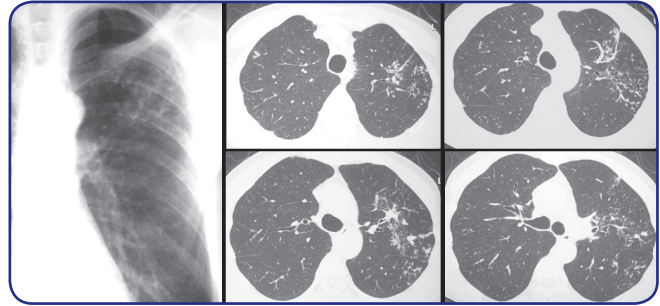
Imagem radiológica na tuberculose de reinfecção ou pós-primária

A tuberculose de reinfecção é mais frequente no adulto, podendo ocorrer também no adolescente. Tem predileção pelos segmentos apical e posterior do lobo superior direito, apicoposterior do lobo superior esquerdo e pelos segmentos apicais dos lobos inferiores, todos em posição dorsal, característica esta que sustenta o aforismo: "o doente carrega a tuberculose nas costas". Em razão da predominância das lesões nos lobos superiores, a incidência apicolordótica ou de Fleischner pode ser útil para demonstrar alterações mal definidas, escondidas pelas clavículas e pelos arcos costais superiores.

Evolução da tuberculose do ponto de vista radiológico

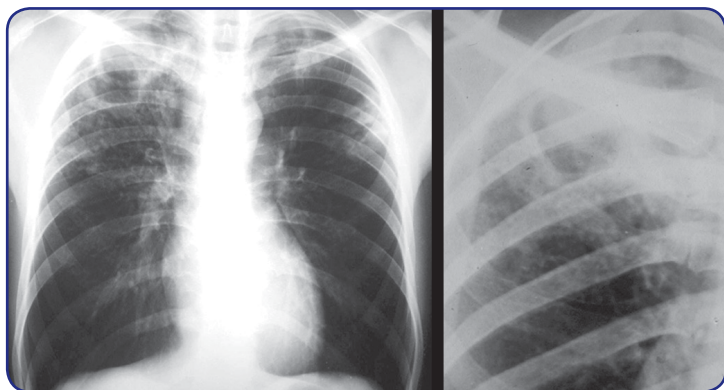
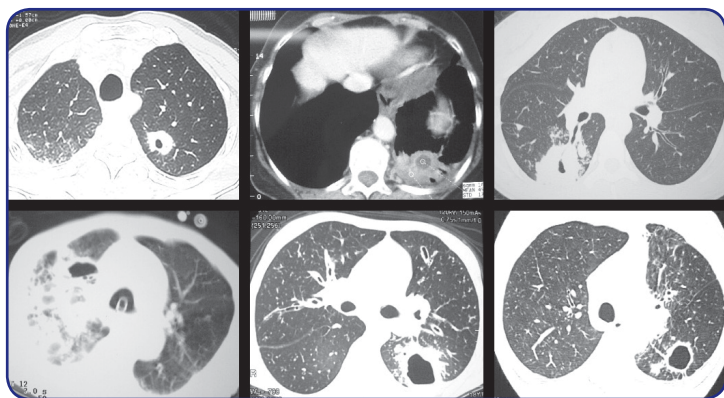
A lesão inicial é caracterizada por pequenas opacidades nodulares, cuja extensão não costuma ultrapassar o espaço supraclavicular ou a região apical, sendo, por conseguinte, denominada lesão mínima ou infiltrado precoce, primeiramente descrito por Assman (1925).

Figuras 11 e 12 – Infiltrado precoce de Assman

Evolução em 60 dias sem tratamento

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

RX e TC

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Essa lesão inicial assintomática, durante algum tempo, reforça o valor dos exames radiográficos entre os contatos. As pequenas opacidades tendem a progredir, envolvendo o lobo. Geralmente, ocorre caseificação de áreas menos ou mais extensas e evolução para imagem escavada, o mais importante dado radiológico desta forma.

Figuras 13 e 14 – Pacientes com lesão escavada

Tuberculose pós-primária – RX
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Tuberculose pós-primária – TC
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

A cavitação está relacionada a complicações tanto ligadas à disseminação canalicular, quanto à erosão do parênquima pulmonar. Com isso, podem ser formados os aneurismas de Rasmüssen ("aneurisma dos ramos da artéria brônquica"), responsáveis por hemoptises volumosas, às vezes fulminantes. As lesões escavadas são encontradas no curso da doença em mais da metade dos casos. Com paredes espessas, podem ser únicas ou múltiplas, de tamanho variável.

Frequentemente, a lesão escavada é acompanhada de opacidades acinares, lesões satélites, evidenciadas pela radiografia em mais da metade dos casos. Esse aspecto, consequente à disseminação broncogênica, que compromete mais comumente o lobo médio, a língula e as bases pulmonares (ver Figuras 15 e 16), é sugestivo de tuberculose, podendo ser excepcionalmente observado em outras doenças.

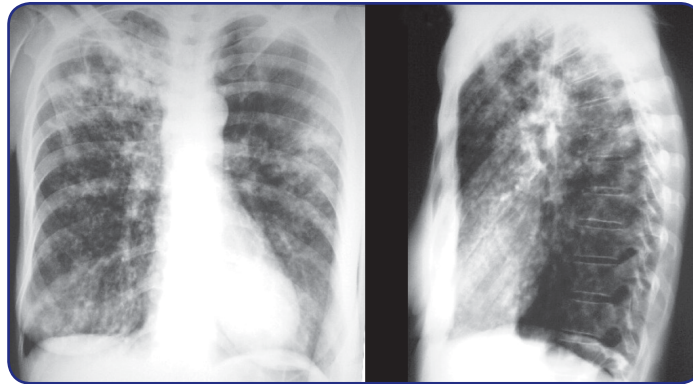
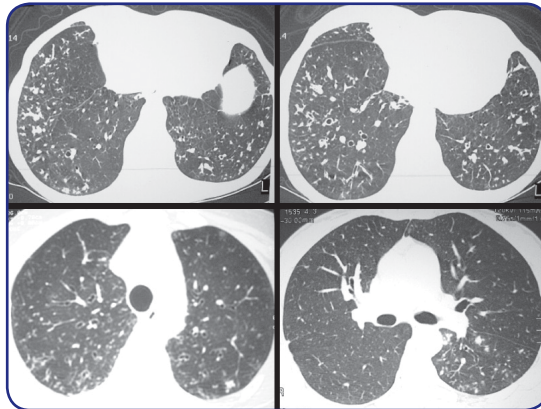
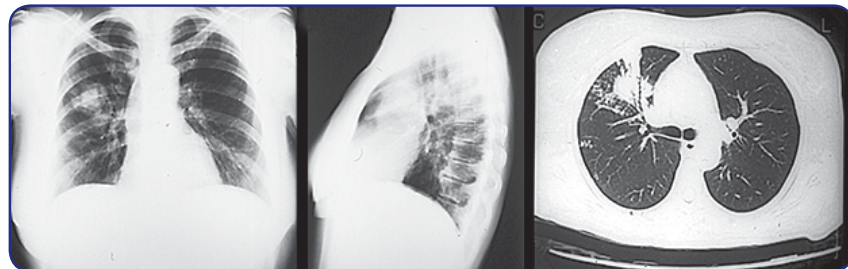
Figura 15 – Tuberculose pós-primária com disseminação broncogênica difusa – RX

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

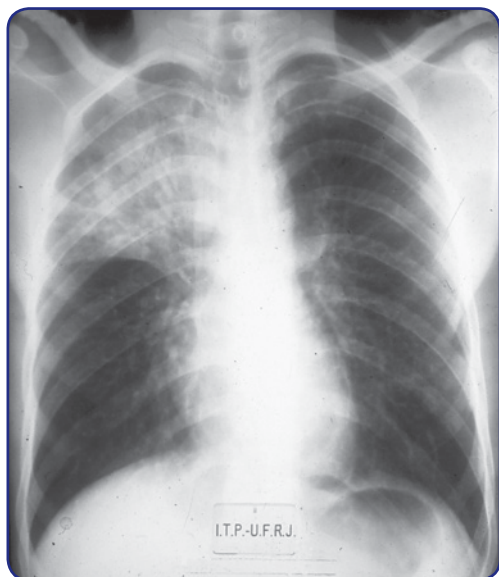
Figura 16 – Exemplos de opacidades centrolobulares com imagens de "árvore em brotamento", traduzindo a ocupação das vias aéreas distais – disseminação broncogênica – TC

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Apresentações radiológicas atípicas

As apresentações radiológicas consideradas atípicas, representadas por formas pseudotumorais e por alterações que envolvem os outros segmentos pulmonares, podem estar associadas a comorbidades, como diabetes melito e Aids.

Figura 17 – TB de reativação no adulto

Forma pseudotumoral

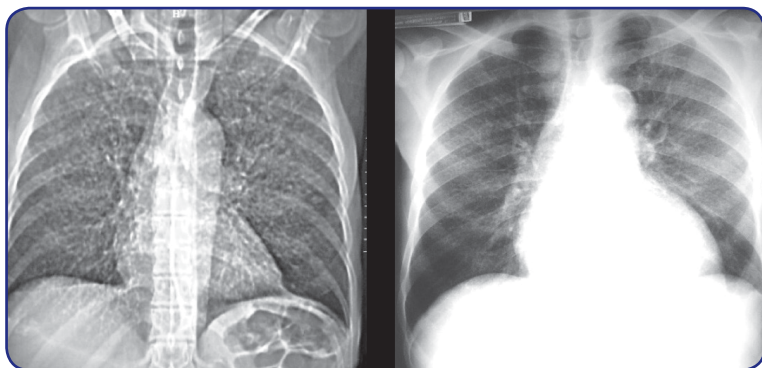
Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Figura 18 – TB de reativação no adulto

Forma pneumônica

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (2002).

Nestas situações, assim como nas formas miliares, a Tomografia Computadorizada do Tórax de Alta Resolução (TCAR) pode demonstrar alterações não visualizadas na radiografia. Nas formas miliares, permite caracterizar com mais precisão o infiltrado micronodular, demonstrando sua distribuição disseminada. Permite ainda o estudo concomitante do mediastino, que pode demonstrar linfonodomegalias, às vezes de densidade heterogênea, sendo extremamente útil no diagnóstico diferencial das pneumopatias associadas à Aids (Figuras 19 e 20).

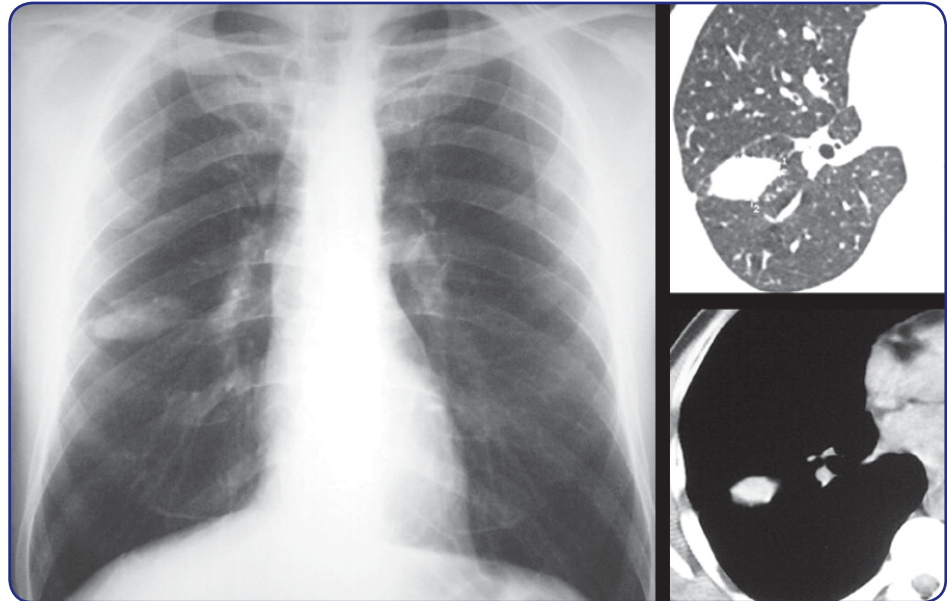
Figuras 19 e 20 – Tuberculose miliar

RX

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

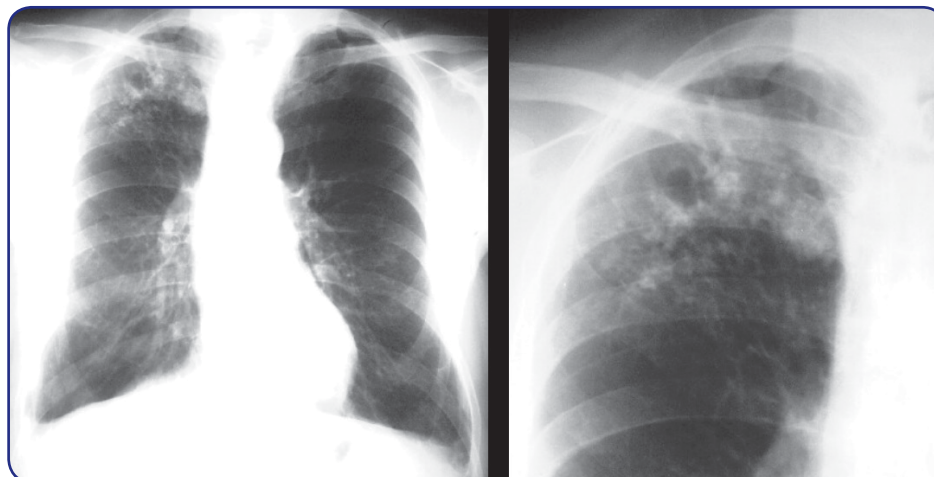
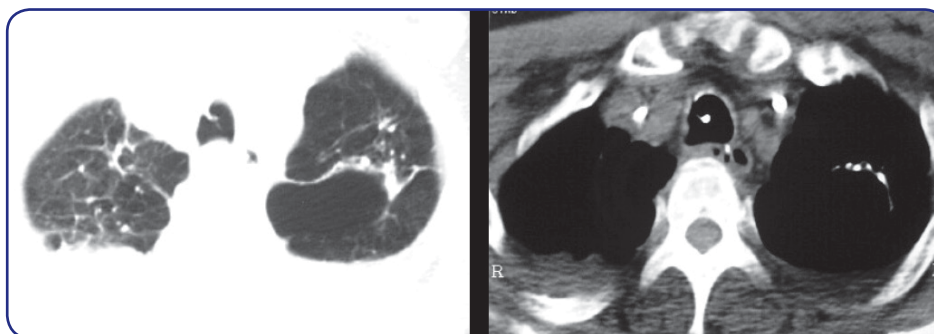
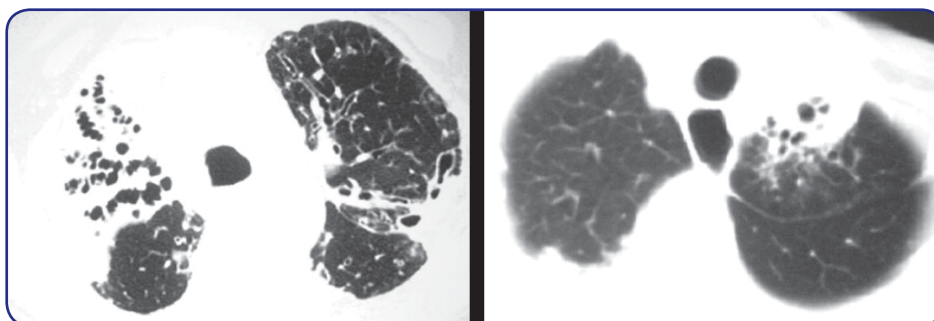
TC (pequenos nódulos de distribuição aleatória)

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Nas formas pseudotumorais, a TCAR é ainda mais útil, podendo demonstrar alterações que indicam a natureza benigna da lesão, tais como: cavitação, bronquiectasias e disseminação broncogênica caracterizada pela presença de nódulos acinares não visualizados na radiografia (Figura 16). Por fim, a TCAR é também utilizada no diagnóstico diferencial do nódulo pulmonar solitário, sendo o tuberculoma uma das principais causas no nosso meio.

Figura 21 – Tuberculoma – RX e TC

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

A demonstração de lesões satélites, de calcificação central ou laminar, ou o estudo dinâmico demonstrando captação abaixo de 15 unidades Hounsfield após administração do meio de contraste, são sugestivos de tuberculose (Figuras 22 a 26).

Figuras 22, 23, 24, 25 e 26 – Sequelas de TB pós-primária

Lesão escavada residual e focos de calcificação
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Opacidades lineares grosseiras, focos de calcificação de permeio e enfisema paracicatricial adjacente
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Bronquiectasias
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Bronquiectasias

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Enfisema paracicatricial vicariante

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Prova tuberculínica

A prova tuberculínica (PT) é um dos exames complementares utilizados no diagnóstico da tuberculose, principalmente em crianças, e da infecção latente pelo *M. tuberculosis*. Se reatora, indica infecção por uma micobactéria. Em áreas onde a vacinação BCG é feita rotineiramente, sua interpretação pode ser prejudicada. Seu valor é maior em pessoas não vacinadas com BCG ou naquelas vacinadas há pelo menos dois anos, já que a memória linfócitária diminui com o tempo. São indicações importantes nos casos de investigação de infecção latente em adultos e crianças e de TB doença em crianças.

A tuberculina não deve ser exposta à luz solar direta.

No Brasil, a tuberculina utilizada (PPD-Rt23) é aplicada segundo técnica e material preconizados pela Organização Mundial da Saúde, por via intradérmica, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml equivalente a 2UT (unidade tuberculínica). Deve ser utilizada até a data indicada no rótulo, desde que o frasco seja conservado em temperatura entre 2-8ºC. Depois de aberto o frasco, utilizar em até 30 dias.

Aplicação do teste

Material necessário

- Tuberculina (PPD).
- Seringa descartável de 1 ml com graduação em décimos de mililitros e agulha descartável com bisel curto acoplada à seringa para injeção intradérmica.
- Régua milimetrada transparente de 10 cm, para leitura da prova.

Processo de execução

- Orientar o indivíduo.
- Segurar o antebraço esquerdo do indivíduo com uma das mãos por baixo e distender a pele da região do antebraço com o polegar e o indicador. Introduzir a agulha com o bisel para cima, na camada superficial da pele, até o seu desaparecimento. Injetar 0,1 ml de tuberculina (Figura 26).

Foto 2 – Aplicação do teste – formação de pápula de inoculação

Foto: Lia L. Menezes (2007).

A injeção do líquido faz aparecer uma pequena área de limites precisos, pálida e de aspecto pontilhado, como casca de laranja.

Medidas de proteção para o profissional de saúde

- Lavar as mãos com água e sabão, secá-las com papel toalha antes e após o atendimento de cada indivíduo.
- Desprezar o material utilizado em recipiente apropriado, sem preocupação de proteger as agulhas, para evitar acidentes (picadas com agulhas nas mãos).

- Usar óculos, pela possibilidade de o produto "espirrar" quando da pressão exercida na injeção intradérmica (fato que ocorre quando o bisel da agulha não é introduzido totalmente na pele), atingindo os olhos.
- Ocorrendo acidente ocular, usar colírio com corticoide (Dexametasona, por exemplo). Instilar uma gota no olho acometido, 4 (quatro) vezes ao dia, por 3 (três) dias ou até a regressão total do processo inflamatório.

Leitura do teste

A leitura da prova tuberculínica deverá ser realizada no período de 48 a 72 horas (que pode ser estendido para 96 horas, caso o paciente falte). Após a aplicação:

- palpar cuidadosamente o local da aplicação, buscando identificar a presença de endurecimento;
- na constatação de endurecimento, identificar seus limites e fazer a medida do diâmetro transverso em milímetros. A área a ser medida é a do endurecimento, e não a do eritema circundante.

Interpretação

O resultado da PT deve ser registrado em milímetros. A classificação PT em não reatora, reatora fraca e reatora forte não é mais recomendada, pois a interpretação do teste e seus valores de corte podem variar de acordo com a população e o risco de adoecimento. A interpretação e a conduta diante do resultado da PT dependem da probabilidade de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB) – critério epidemiológico; risco de adoecimento por TB e idade.

Quando há elementos clínicos radiológicos sugestivos de tuberculose-doença, deve-se considerar como indicativo de infecção por *M. tuberculosis* a prova tuberculínica:

- superior a 5 mm, em crianças não vacinadas com BCG ou vacinadas há mais de 2 anos; e
- superior a 10 mm, em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

Reações falsas positivas podem ocorrer em indivíduos infectados por outras micobactérias ou vacinados pelo BCG. Quase todas as crianças que são submetidas à prova tuberculínica dentro de 2 a 3 meses após a

vacinação com BCG apresentarão uma induração de 10 mm ou mais, mas essa reação diminui com o passar do tempo. Após a idade de 2 anos, praticamente todos os lactentes vacinados terão um resultado inferior a 10 mm. Entretanto, entre as crianças que foram vacinadas na idade escolar ou na adolescência, 15 a 25% poderão ser reatoras até 20 anos mais tarde, pois a reação desvanece mais lentamente.

Reações falsas negativas (indivíduo com ILTB e PT negativa) podem ocorrer nas seguintes circunstâncias:

Técnicas

- Tuberculina mal conservada, exposta à luz.
- Contaminação com fungos, diluição errada, manutenção em frascos inadequados, desnaturação.
- Injeção profunda ou quantidade insuficiente; uso de seringas e agulhas inadequadas.
- Administração tardia em relação à aspiração na seringa.
- Leitor inexperiente ou com vício de leitura.

Biológicas

- Tuberculose grave ou disseminada.
- Outras doenças infecciosas agudas virais, bacterianas ou fúngicas.
- Imunodepressão avançada (Aids, uso de corticosteroides, outros imunossupressores e quimioterápicos).
- Vacinação com vírus vivos.
- Neoplasias, especialmente as de cabeça e pescoço, e as doenças linfoproliferativas.
- Desnutrição, diabetes melito, insuficiência renal e outras condições metabólicas.
- Gravidez.
- Crianças com menos de 3 meses de vida.
- Idosos (> 65 anos).
- Luz ultravioleta.
- Febre durante o período da feitura da PT e nas horas que a sucedem.

- Linfogranulomatose benigna ou maligna.
- Desidratação acentuada.

Considerações sobre a prova tuberculínica

1. Indivíduos com PT documentada e resultado igual ou superior a 10 mm não devem ser retestados.

2. Todos os indivíduos infectados pelo HIV devem ser submetidos à prova tuberculínica; naqueles em que há melhora clínica pelo uso de antirretrovirais, deve ser repetida após 1 ano.

Efeito *booster*

Com o passar do tempo, um indivíduo infectado por *M. tuberculosis* poderá apresentar um resultado não reator à prova tuberculínica, como consequência de perda da capacidade dos linfócitos T de memória. Essa prova tuberculínica poderá atuar como estímulo para a imunidade celular, e uma segunda prova, realizada após sete a dez dias, poderá ser positiva pela recuperação da referida imunidade, e não por uma conversão recente. É o efeito ou fenômeno *booster*, análogo à reação sorológica anamnéstica. Esse efeito é máximo, se o intervalo entre o primeiro e o segundo teste for de uma a cinco semanas, e muito menos frequente se o intervalo for de somente 48 horas ou maior que 60 dias, embora possa ser detectado após um ou mais anos da primeira prova negativa. Este fenômeno ocorre mais frequentemente em idosos e em populações vacinadas com BCG.

É necessário chamar a atenção para o fato de que a prova tuberculínica não sensibiliza os indivíduos não infectados, por mais vezes que se repita.

Interpretação da prova tuberculínica em duas etapas

Na prática clínica, é importante que se conheçam as diferenças entre o efeito *booster* e a conversão recente ou viragem, para que sejam evitados, no primeiro caso, um diagnóstico equivocado de ILTB recente e a consequente introdução do tratamento profilático, procedimento desnecessário e com risco de reações adversas, como a hepatite induzida pela isoniazida.

A PT em duas etapas somente é realizada naqueles indivíduos com a PT1 < 10 mm e considerados negativos. Há diferenças, entre os vários

autores, quanto aos critérios utilizados para a definição de *booster*, levando-se em conta a diferença entre a segunda PT (PT2) em relação à primeira (PT1), que podem considerar:

1. PT2 ≥ 10 mm, independentemente do incremento obtido em relação à PT1;
2. PT2 ≥ 10 mm com um incremento de, pelo menos, 6 mm em relação à PT1. Este é o critério utilizado no Brasil e na maioria dos países;
3. PT2 ≥ 10 mm com um incremento de, pelo menos, 10 mm sobre o resultado da PT1.

Assim, diante de um resultado PT2 reator (efeito *booster* detectando falsos negativos), atribui-se essa positividade a ILTB ou infecção por *Mycobacterium* Não Tuberculoso (MNT) prévias ou à vacinação com BCG. Diante de um resultado PT2 não reator (verdadeiros negativos), o seguimento desse indivíduo em longo prazo – muitas vezes anualmente – poderá, eventualmente, detectar uma viragem tuberculínica, situação em que está indicado o tratamento da ILTB.

Assim, pelo grande número de interferências possíveis na leitura da prova tuberculínica padronizada, devem prevalecer, para o diagnóstico da doença, os dados clínicos, epidemiológicos, bacteriológicos e radiológicos.

Graças à vacinação em massa com BCG, a prova tuberculínica tem sensibilidade e especificidade limitadas. Por isso, há investigações que buscam identificar um novo método que possa substituir a prova tuberculínica. O conhecimento do papel do linfócito T e do interferon gama (IFN-γ) na patogenia da tuberculose levou ao desenvolvimento de testes *in vitro* apurados para detectar a infecção tuberculosa, o ELISPOT. Como ele se baseia no uso de antígenos do BK não presentes no BCG, nem na maior parte das outras micobactérias, não é afetado pela vacinação BCG, o que o torna mais acurado que o PPD. Outros métodos para a detecção da infecção tuberculosa que vêm sendo desenvolvidos baseiam-se no fato de que células T sensibilizadas por antígenos tuberculosos produzirão IFN-γ, quando forem novamente expostas aos antígenos. Os kits de IFN-γ usados atualmente utilizam antígenos específicos do BK, tais como o ESAT6 e o CFP10- TB77, mais específicos que o PPD, já que esses antígenos não existem no BCG e na maior parte das demais micobactérias. Entretanto, no momento não há ainda segurança para sua aplicabilidade na rotina como substituto do PPD.

Histopatológico

É um método empregado, principalmente, na investigação das formas extrapulmonares. A lesão é detectada após biopsia e apresenta-se como um granuloma, geralmente com necrose de caseificação e infiltrado histiocitário de células multinucleadas. Como esta apresentação ocorre em

outras doenças, o achado de Baar na lesão é fundamental para auxiliar o diagnóstico de tuberculose.

Análise dos achados para o diagnóstico clínico

Diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes

O grupo prioritário para a busca de casos é o dos contatos de adultos bacilíferos. O diagnóstico de um caso de TB em criança ou adolescente muito provavelmente indica a existência de outro(s) caso(s) em seu grupo de convivência.

Tuberculose pulmonar

A história de contato com adulto com TB, bacilífero ou não, deve ser muito valorizada, principalmente nas crianças até a idade escolar.

As **manifestações clínicas** podem ser variadas e, em algumas crianças, assintomática. O dado que chama atenção na maioria dos casos é a febre, habitualmente moderada, persistente por mais de 15 dias e frequentemente vespertina. São comuns irritabilidade, tosse, anorexia, perda de peso. A hemoptise é rara. Muitas vezes, a suspeita de tuberculose é feita em casos de pneumonia de evolução lenta, que não vêm apresentando melhora clínica com o uso de antimicrobianos para germes comuns.

Os **achados radiográficos** mais sugestivos da tuberculose pulmonar em crianças são: adenomegalias hilares e/ou paratraqueais (linfonodos mediastínicos aumentados de volume); pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas a adenomegalias mediastínicas, ou que escavam durante a evolução; infiltrado micronodular difuso (padrão miliar). O diagnóstico diferencial da tuberculose em crianças deve ser feito com o de pneumonia de evolução lenta, nos casos nos quais a criança vem sendo tratada de forma adequada para germes comuns sem apresentar melhora por cerca de duas semanas. Em adolescentes, na maioria das vezes, os achados são semelhantes aos dos adultos (infiltrados pulmonares nos terços superiores, escavações e disseminação broncogênica), mas podem, também, ser visualizadas imagens comuns da primoinfecção.

Imagens radiográficas sugestivas de tuberculose na criança e no adolescente:

- Complexo de Gohn – infiltrado parenquimatoso + adenomegalia hilar, imagem bipolar em PA e perfil. ▶

- Atelectasia – consequente à linfonodomegalia, determinando compressão brônquica.
- Hiperinsuflação obstrutiva (enfisema obstrutivo) consequente à compressão brônquica parcial por adenomegalia.
- Síndrome do lobo médio – imagem triangular com base no hilo e vértice na periferia do pulmão. Resulta da compressão de brônquio segmentar por linfonodomegalia.
- Broncopneumonia tuberculosa – infiltrado múltiplo do lobo médio.
- Tuberculose miliar.
- Velamento de seio costofrênico – derrame pleural geralmente é visto em crianças maiores de 5 anos. Infiltrados no terço superior com ou sem cavitações.

A **prova tuberculínica** pode ser interpretada como sugestiva de infecção pelo *M. tuberculosis* quando superior a 5 mm em crianças não vacinadas com BCG, ou vacinadas há mais de dois anos; ou superior a 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de dois anos.

A confirmação bacteriológica não é essencial para o diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância, pois a fisiopatogenia da doença nessa faixa etária é diferente daquela dos adultos. Crianças têm lesões paucibacilares, resultando em baciloscopias negativas. Além disso, aquelas muito pequenas não são capazes de expectorar. Nessas situações, o diagnóstico deve ser baseado nos achados clínicos, radiológicos, epidemiológicos e imunológicos contidos no quadro de pontuação (escore diagnóstico – Quadro 4)

Quadro 4 – Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes negativos à baciloscopia

Quadro clínico – radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Prova tuberculínica*	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas Adicionar 15 pts	Adenomegalia hilar ou padrão miliar • Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas • Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns Adicionar 15 pts	Próximo, nos últimos 2 anos Adicionar 10 pts	• Maior ou igual a 5 mm em não vacinados com BCG; vacinados há mais de 2 anos, imunossuprimidos ou maior ou igual a 10 mm em vacinados há menos de 2 anos Adicionar 15 pts	Desnutrição grave Adicionar 5 pts

Quadro 4 – Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes negativos à baciloscopia (cont.)

Quadro clínico – radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Prova tuberculínica*	Estado nutricional
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas Adicionar 0 pts	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas Adicionar 5 pts	Ocasional ou negativo Adicionar 0 pts	0 a 4 mm Adicionar 0 pts	Peso igual ou acima do percentil 10 Adicionar 0 pts
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos Adicionar 0 pts	Radiografia normal Adicionar 0 pts			

Interpretação: Maior ou igual a 40 pontos - Diagnóstico muito provável
30 a 35 pontos - Diagnóstico possível
Igual ou inferior a 25 pontos - Diagnóstico pouco provável

pts – pontos

* Esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG.

Fonte: Brasil (2011).

Quando a pontuação final for igual ou superior a 40, justifica-se o início do tratamento do paciente. Do mesmo modo, quando a pontuação for igual ou superior a 30, a critério clínico, também pode ser instituído o tratamento. Quando a pontuação for igual ou inferior a 25, o diagnóstico de tuberculose é pouco provável, mas estão indicados a continuação da investigação e o diagnóstico diferencial com outras pneumopatias.

Em crianças menores que 5 anos que estejam internadas para investigação de tuberculose, pode-se tentar realizar a **cultura** para *M. tuberculosis* no lavado gástrico ou brônquico ou broncoscopia. O exame de escarro para realização de baciloscopia e cultura, em geral, só é possível a partir dos 5 ou 6 anos. Em locais onde isso seja possível, pode-se utilizar o exame de escarro induzido.

Dependendo do quadro clínico-radiológico apresentado pela criança, podem ser necessários outros métodos diagnósticos, como broncoscopia, punções e até mesmo biopsia pulmonar por toracotomia. Nessas condições, além de exame bacteriológico do material da biopsia, deve-se proceder a exame cito ou histopatológico, para aumentar a chance de positividade.

Tuberculose extrapulmonar

Algumas localizações extrapulmonares da tuberculose são mais frequentes na infância: ganglionar, ossos e meninges.

A **tuberculose pleural** não é comum na infância, mas pode ocorrer na adolescência. Como essa apresentação é semelhante à do adulto, será comentada adiante.

A **tuberculose ganglionar periférica** acomete com frequência as cadeias cervicais e geralmente é unilateral, com adenomegalias de evolução lenta, superior a três semanas. Os linfonodos têm consistência endurecida e podem fistulizar (escrófula ou escrofuloderma). Deve-se suspeitar de tuberculose em casos de linfadenomegalia que não respondem ao uso de antibióticos para germes comuns, estando indicados a biopsia do linfonodo ou a punção dos linfonodos com flutuação e o exame bacteriológico do material.

A **meningoencefalite tuberculosa** costuma cursar com fase prodrômica de 1 a 8 semanas, quase sempre com febre, irritabilidade, paralisia de pares cranianos, e pode evoluir com sinais clínicos de hipertensão intracraniana, como vômitos, letargia e rigidez de nuca. O liquor é claro, com glicose baixa e predomínio de mononucleares. A prova tuberculínica pode ser não reatora. Para o diagnóstico diferencial com outras meningites linfomonocitárias, consultar o boxe a seguir.

Neste capítulo, no item “Tuberculose do adulto – tuberculose do sistema nervoso central”, você encontra informações complementares sobre a meningoencefalite tuberculosa.

Estágios e critérios diagnósticos da meningoencefalite tuberculosa na criança e no adolescente

- Estágio prodrômico maior ou igual a sete dias.
- Exame de fundo de olho com atrofia óptica.
- Exame neurológico: presença de déficit focal e/ou movimentos anormais (convulsão).
- Liquor: claro; glicose baixa = 2/3 do valor da glicemia; proteínas elevadas em relação aos valores normais da faixa etária; leucócitos < ou = 50%.
- O escore neurológico adiante pode ser utilizado para o diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa, de acordo com os critérios que se seguem:

Critério A – sintomas clínicos e sinais: febre persistente, cefaleia, vômitos, rigidez da nuca, alterações sensoriais, déficits focais, letargia, estupor.

Critério B – achados microbiológicos (bacterioscopia e cultura):

B1 – presença de bacilos álcool-ácido resistentes no LCR, após coloração pelo método de Ziehl-Nielsen.

B2 – ausência de bactérias gram-positivas, gram-negativas e de fungos no LCR.

B3 – ausência de células malignas no LCR.

Critério C – níveis de cloreto no LCR < 110 mm/ml.

Critério D – alterações laboratoriais no LCR: celularidade > 10 leucócitos mm^3 com predominância de mononucleares; proteína > 60 mg/dl e glicose < 40 mg/dl.

Critério E – evidência de tuberculose extraneural, com comprovação bacteriológica, radiológica ou histopatológica. Anormalidades radiológicas (tomografia computadorizada ou ressonância magnética compatíveis com tuberculose no SNC).

Obs.: para a população pediátrica, o critério E inclui confirmação de contato íntimo com portador adulto de tuberculose (caso-índice) ou prova tuberculínica com enduração de 10 mm (ou com enduração > ou = 5 mm associada a contato com caso-índice).

Escores:

Grupo 1: É meningite tuberculosa: A+B1+ B2 +B3.

Grupo2: Meningite tuberculosa é altamente provável: A+B2+B3+C+D+E.

Grupo 3: Meningite tuberculosa é provável: A+B2 +B3 +C+D ou E.

Grupo 4: Meningite tuberculosa é possível: A + B2+ B3+ C ou D ou E. ■

Tuberculose osteoarticular

A coluna vertebral é o local mais frequentemente comprometido na forma **osteoarticular**, constituindo-se no **Mal de Pott**. Cursa com dor no segmento atingido e posição antálgica nas lesões cervicais e torácicas, paraplegias e gibosidade. A radiografia de coluna pode mostrar diminuição dos espaços intervertebrais e destruição óssea, que levam à formação de vértebras "em cunha" e abscessos paravertebrais. Outras localizações ósseas podem ocorrer em menor frequência.

A tuberculose do aparelho digestivo (peritonite e intestinal), pericardite, geniturinária e cutânea são mais raras. A identificação bacteriológica é quase sempre difícil de ser obtida, e o diagnóstico se baseia em dados clínico-radiológicos e no exame dos líquidos serosos (citológico, bacteriológico e bioquímico) ou por biopsia (anatomopatológica).

Tuberculose congênita

É a forma de TB do recém-nascido, cuja transmissão ocorreu na gravidez ou durante o parto.

O parto prematuro ocorre em cerca de 50% dos casos. O recém-nascido apresenta-se com quadro de infecção congênita ou sepse bacteriana

tardia: febre, letargia ou irritabilidade, dificuldade respiratória, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, distensão abdominal, otorreia, lesões dermatológicas, anorexia, vômitos, diarreia com sangue, icterícia, convulsões, cianose, apneia, ascite, pouco ganho de peso, anemia, plaquetopenia. A letalidade é superior a 50%, mesmo com o tratamento adequado. Justifica-se o exame da placenta (histopatologia e cultura para *M. tuberculosis*) nos casos em que a mãe está com TB em atividade no momento do parto. No recém-nascido, evidencia-se o padrão miliar à radiografia do tórax em metade dos casos; a ultrassonografia abdominal pode mostrar pequenos focos no fígado e baço, macronódulos e dilatação do trato biliar ou grandes áreas de coalescência de focos miliares. Podem ser necessárias biopsias de fígado ou de medula óssea.

Diagnóstico da tuberculose no adulto

Tuberculose pulmonar

As manifestações são variadas, podendo ir de sintomas leves e pouco expressivos de um processo infeccioso até episódios de hemoptise. Na maioria das vezes, o doente apresenta tosse produtiva, de evolução arrastada, febre baixa e predominantemente vespertina, adinamia e anorexia. A presença de tosse produtiva por quatro semanas ou mais caracteriza o **sintomático respiratório**. Esse indivíduo deve ser sempre examinado buscando-se o diagnóstico de tuberculose.

Sempre que houver tosse e expectoração, a investigação deve-se iniciar pela baciloscopia de escarro. Na maioria das vezes, naquelas pessoas com sinais/sintomas compatíveis com tuberculose, que nunca foram tratadas e que não têm história de contato com doentes com formas resistentes, o exame direto positivo para Baar é suficiente para selar o diagnóstico e iniciar o tratamento.

No entanto, deve-se sempre ter em mente a possibilidade de o agente etiológico não ser o *M. tuberculosis*, e, sim, outra micobactéria. Se o doente não evoluir favoravelmente com o uso correto da quimioterapia, essa é uma possibilidade a ser considerada. Outra possibilidade é que o agente etiológico seja o BK, porém resistente a um ou mais dos quimioterápicos empregados.

Na presença de sintomas sugestivos da doença, mas com baciloscopia negativa, há indicação de cultura para *M. tuberculosis* no escarro e exame radiológico do tórax. Embora a radiologia seja um método rotineiramente empregado no diagnóstico da tuberculose, como dito anteriormente, ela não dá a certeza diagnóstica, pois não existe ima-

O item "Exames bacteriológicos", já apresentado, comenta sobre a indicação da cultura para confirmação de tuberculose pulmonar. Faça uma releitura, se necessário.

gem patognomônica da doença. "Tuberculose pulmonar pode causar desde nenhuma a qualquer imagem na radiografia".

Quando houver suspeita clínica e radiológica de tuberculose pulmonar e o indivíduo não conseguir fornecer escarro para exame bacteriológico, pode-se lançar mão do escarro induzido ou da broncoscopia. O rendimento de ambos os métodos é equivalente, tornando desnecessária a realização da broncoscopia na maior parte dos casos. Outro exame útil, particularmente nessa situação, é a TCAR, que pode evidenciar características muito sugestivas. Outros métodos complementares de diagnóstico podem ser necessários, incluindo-se a prova tuberculínica.

Para refletir

O quadro clínico de TB pulmonar é bem definido, e os exames para seu diagnóstico são relativamente simples. Por que ainda tanto casos têm diagnóstico tardio, com lesões avançadas, e outros são diagnosticados no momento do óbito?

Tuberculose extrapulmonar

Como visto no item "Etiopatogenia e imunidade"?, a partir da lesão pulmonar inicial, o *M. tuberculosis* pode invadir as correntes sanguínea e linfática e se disseminar por todo o organismo. Dessa forma, pode haver doença tuberculosa em praticamente todas as regiões do corpo. Graças ao comprometimento do sistema imune pelo HIV, as formas extrapulmonares da tuberculose podem ser observadas em pouco mais de 50% dos pacientes com a associação tuberculose-Aids. O risco aumenta com o avanço do grau de imunossupressão.

Essa disseminação pode acontecer em dois momentos distintos: durante a primoinfecção, quando a imunidade específica ainda não está desenvolvida, e após a primoinfecção, a qualquer tempo, se houver uma queda na capacidade do hospedeiro em manter o bacilo nos seus sítios de implantação primária.

No primeiro caso, a carga bacilar geralmente é pequena, e o organismo, após a sensibilização do sistema de imunidade celular, é capaz de conter os bacilos no local da implantação indefinidamente. Entretanto, se o desenvolvimento da imunidade celular não acontecer, ou se houver desequilíbrio entre a imunidade e o bacilo, no local da implantação ou sistematicamente, estará criada a condição básica para o adoecimento.

Habitualmente, as formas extrapulmonares da tuberculose costumam ser paucibacilares, e a coleta de material das lesões pode exigir recursos cirúrgicos, o que cria obstáculos para o diagnóstico. Assim, frequentemente o exame direto do material da lesão não possibilita o diagnóstico, fazendo com que a cultura e os exames histopatológico e radiográfico tenham papel de destaque. O aspecto histopatológico clássico é o granuloma, que, na tuberculose, tem a característica da necrose de caseificação. Nos indivíduos infectados pelo HIV, pode não haver a formação do granuloma em função do comprometimento imunológico.

Principais localizações da tuberculose extrapulmonar

Os principais locais de implantação extrapulmonar são aqueles com maior suprimento sanguíneo e, portanto, de oxigênio. Incluem-se aqui a **córtex renal**, o **córtex cerebral**, as extremidades de crescimento dos **ossos longos**, **vértebras** e **adrenais**. Outras duas localizações importantes pela frequência com que se apresentam acometidas pela tuberculose são a **pleura**, alcançada por contiguidade a partir dos focos primários pulmonares, e o **sistema linfático**, caminho natural do bacilo após sua entrada no alvéolo pulmonar.

Características gerais

A maioria das formas de tuberculose acontece em órgãos sem condições favoráveis para o crescimento bacilar. Por isso, a tuberculose extrapulmonar será quase sempre paucibacilar, de instalação insidiosa e de evolução mais lenta. O tempo de latência entre a infecção e as manifestações clínicas da doença geralmente é muito longo, podendo chegar, no caso da tuberculose renal, a mais de 20 anos. A sintomatologia específica dependerá do órgão ou sistema acometido e é determinada por fenômenos inflamatórios ou obstrutivos. Os sintomas constitucionais são bem menos frequentes do que na tuberculose pulmonar, exceto nas formas disseminadas da doença.

Apenas em algumas poucas formas há concomitância com a tuberculose pulmonar ativa, e muito raramente se consegue observar evidência da passagem do bacilo pelo pulmão.

Como as populações bacilares são pequenas, a baciloscopia dos espécimes geralmente é negativa, sendo obrigatória, quando possível, a semeadura em meios de cultura, na tentativa de isolamento. Entretanto, o acesso às secreções e aos fluidos corpóreos nem sempre é possível, razão pela qual podem ser necessárias técnicas invasivas para obtenção de material, que deve ser submetido a estudo bacteriológico e anatomopatológico.

A histopatologia revela o aspecto clássico do granuloma, que, na tuberculose, tem como característica a necrose de caseificação, com ou sem a presença do bacilo. Nos pacientes imunodeprimidos, pode não haver granuloma.

O estudo da imagem na tuberculose traz informações importantes para o estabelecimento do diagnóstico, embora em nenhuma de suas formas haja padrões específicos. A radiografia do tórax é obrigatória na suspeita de tuberculose extrapulmonar, para evidenciação de lesões pregressas ou de tuberculose pulmonar ativa concomitantemente.

Nos pacientes imunocompetentes, a prova tuberculínica quase sempre é reatora. Os outros métodos de diagnóstico também podem ser utilizados, como os considerados anteriormente.

Tuberculose pleural

A tuberculose pleural é a forma da doença mais comum em nosso meio.

Embora se deva à contiguidade com o processo parenquimatoso, alguns autores defendem a possibilidade de disseminação hematogênica como forma de o bacilo alcançar a pleura, em função da apresentação bilateral do derrame, observada em poucos casos. Pode acompanhar a tuberculose pulmonar ativa primária ou pós-primária. A clínica caracteriza-se por dor tipo pleurítica, de instalação súbita ou insidiosa, podendo acompanhar-se de tosse seca não muito importante. Os sintomas constitucionais podem estar presentes, particularmente febre, com características idênticas às da febre da tuberculose pulmonar. Com o aumento do líquido pleural, sobrevém dispneia de intensidade variável. A propedêutica é a mesma utilizada em qualquer derrame pleural.

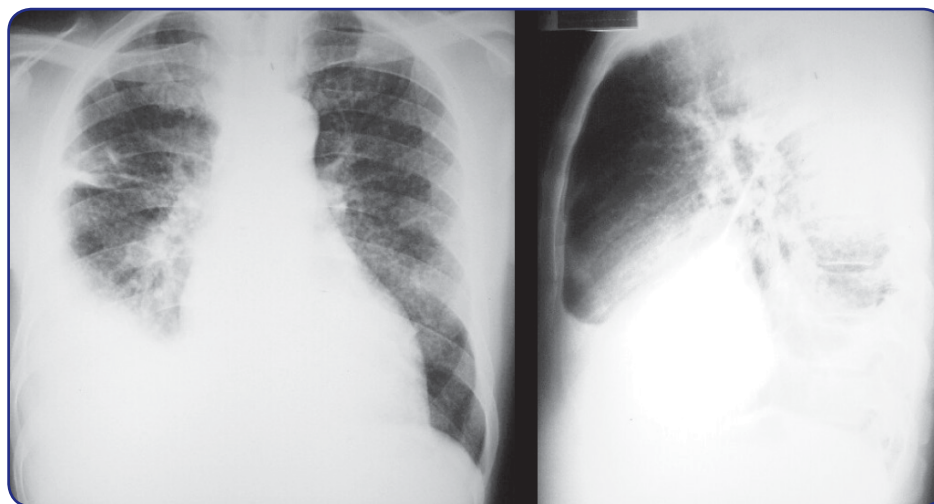
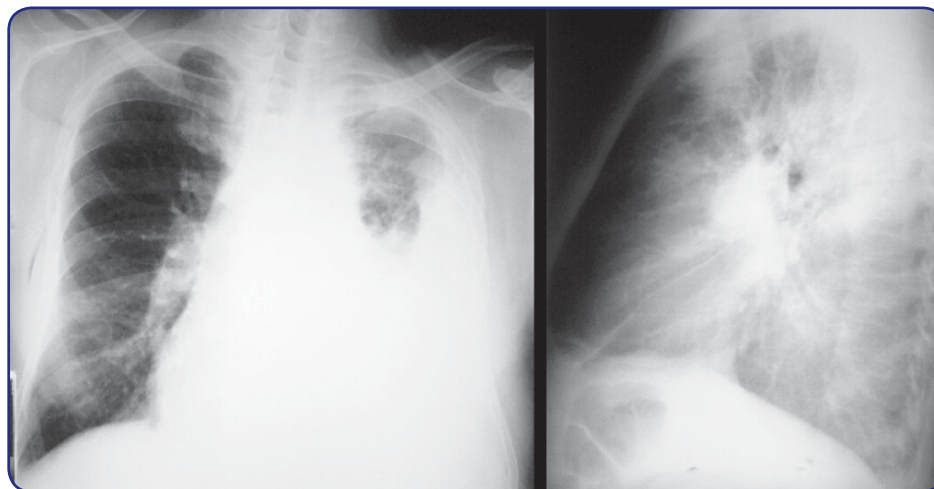
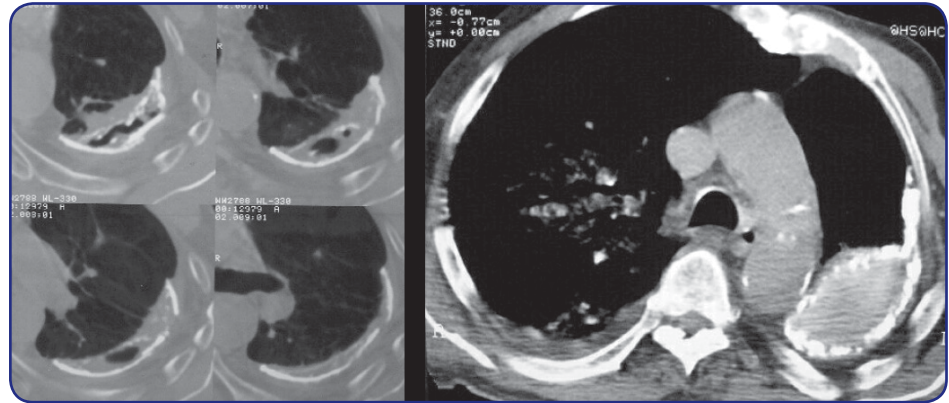
O diagnóstico diferencial deve levar em conta os processos neoplásicos, derrames parapneumônicos, micoses e colagenoses, estas últimas, particularmente, em mulheres jovens.

O derrame, na maioria das vezes, é unilateral e de volume moderado ou grande. A prova tuberculínica pode ser não reatora, positivando-se com o tratamento.

O líquido pleural é amarelo-citrino, podendo apresentar-se com aspecto sero-hemorrágico. Caracteristicamente é um exsudato, com pleocitose e predomínio de mononucleares. Células histiocitárias são raras. A positividade à baciloscopia é extremamente baixa, e a cultura para *M. tuberculosis* no líquido pleural é positiva apenas em cerca de 15% dos casos. Se existir empiema, as características serão de infecção pleural aguda, e a possibilidade de recuperação bacteriológica é maior.

A biopsia da pleura mostra granuloma em aproximadamente 70% dos casos de derrame pleural por tuberculose. Embora indistinto da histopatologia de outras doenças granulomatosas, em função da alta prevalência da tuberculose em nosso meio, este quadro pode ser assumido como altamente sugestivo de tuberculose pleural, sobretudo se acompanhado das características descritas anteriormente.

A doença é autolimitada, regredindo após seis a oito semanas. Entretanto, a alta possibilidade de adoecimento por tuberculose pulmonar nos primeiros anos após a tuberculose pleural não tratada (65%) exige que o paciente seja submetido ao esquema medicamentoso.

Figuras 27, 28 e 29 – Tuberculose pleural

RX
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

RX
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Lojas pleurais associadas a paquipleuris calcificado – TC

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Tuberculose ganglionar periférica

A tuberculose ganglionar é a segunda forma mais comum da doença.

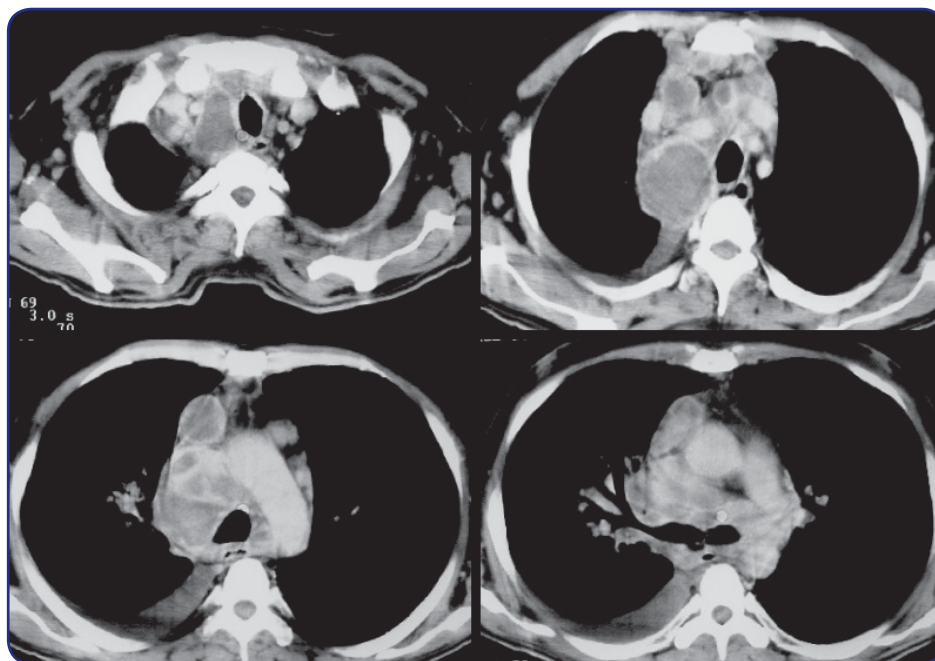
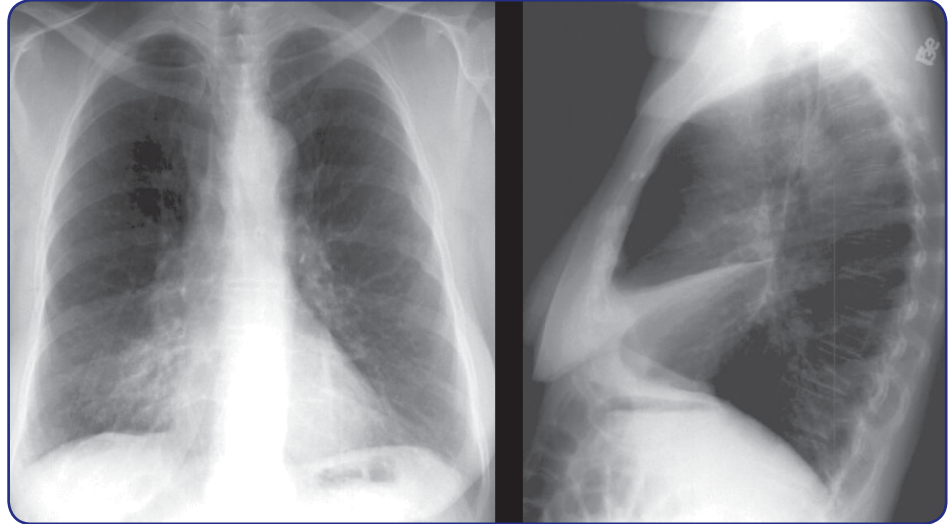
A tuberculose do sistema linfático compromete sobretudo os linfonodos da cadeia cervical, mais comumente os anteriores, e com um leve predomínio à direita. A doença é mais comum em mulheres na proporção de 2 para 1.

Os linfonodos têm crescimento lento e, no início, são indolores e móveis. Na evolução, aumentam de volume e tendem a coalescer, formando uma massa que se torna aderente aos planos superficial e profundo. Sem tratamento, a massa ganglionar fistuliza, drenando material seroso ou purulento por longos períodos denominda escrófula ou escrofuloderma. A sintomatologia constitucional está praticamente ausente.

O material pode ser obtido por biopsia ou, preferencialmente, por punção aspirativa da massa ganglionar. Este último método, além do rendimento superponível ao da biopsia, é menos invasivo e passível de ser realizado em ambulatório. O encontro do bacilo é pouco frequente, exceto nos indivíduos imunodeprimidos, quando o granuloma pode não ser observado. O material obtido pode ser semeado para cultura, que tem rendimento superior ao da baciloscopia. No diagnóstico histopatológico pode ser observada a presença do granuloma, exceto em indivíduos imunodeprimidos.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as doenças linfoproliferativas, particularmente linfomas, paracocicidiose, e **sarcoidose**.

Figuras 30, 31 e 32 – Tuberculose linfonodal

Alargamento hilar bilateral – RX
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

TC
Fonte: Chibante; Hijar (2007).

RX de tórax em PA e perfil mostrando atelectasia do lobo médio (estenose brônquica decorrente de tuberculose linfonodal fistulizada)

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Tuberculose miliar

Recebe este nome em razão do aspecto radiológico da disseminação dos bacilos nos pulmões. As lesões são pequenas, arredondadas, com aspecto pontilhado que lembra as sementes do *miliet*, uma espécie de gramínea. Ocorre por descarga importante de bacilos na circulação, sem possibilidade de contenção da doença pelo sistema imune. Acomete, sobretudo, pacientes com baixa imunidade, como crianças pequenas, principalmente as não vacinadas com BCG, idosos e portadores de imunodeficiências.

A instalação da doença pode ser aguda ou insidiosa, dependendo do tamanho da carga bacilar e da imunidade residual do hospedeiro. A sintomatologia é inespecífica, geralmente com febre, adinamia e emagrecimento. Dependendo dos órgãos acometidos, poderá haver sintomatologia específica mais exuberante, como cefaleia e dor abdominal. No comprometimento pulmonar, dispneia progressiva e, menos frequentemente, tosse seca acompanham o quadro. O SNC está envolvido em 30% dos casos, quando o paciente apresentará os sintomas da meningoencefalite tuberculosa (descrita posteriormente).

O exame físico é inespecífico. O paciente geralmente apresenta-se emagrecido, às vezes toxêmico, taquipneico, descorado e febril. A intensidade desses sinais é variável. Diminuição da expansibilidade pulmonar, sem ruídos adventícios, está presente no comprometimento pulmonar da doença. Hepatomegalia é achado frequente (35%), enquanto a linfadenomegalia periférica pode estar presente em até 30% dos pacientes.

Neste caso, é importante a diferenciação com a sarcoidose em seu estádio 2 (infiltrado intersticial concomitante com adenomegalias) ou com doenças linfoproliferativas.

O diagnóstico se faz pelo encontro de granulomas em material de biopsias. A biopsia hepática tem rendimento alto (70%), particularmente se orientada por laparoscopia. A biopsia transbrônquica pode revelar granuloma no interstício pulmonar, mas apenas a presença de necrose caseosa permite maior segurança diagnóstica.

A recuperação do bacilo é difícil, mas pode ser obtida a partir de focos pulmonares e da cultura de macerados dos fragmentos de tecido obtidos por biopsia. Em formas avançadas da doença, o bacilo pode ser encontrado na urina ou no liquor. Nos pacientes com Aids, há bacilos livres na circulação, cujo isolamento é possível a partir de hemoculturas em meios adequados.

Tuberculose do sistema nervoso central

Esta forma – embora, de todas, a mais grave – corresponde, desde a introdução da moderna quimioterapia e da vacinação BCG, a uma pequena percentagem dos casos de tuberculose extrapulmonar. Um aumento considerável foi observado entre pacientes com imunodepressão avançada, particularmente entre os portadores de Aids.

O comprometimento do sistema nervoso central pode apresentar-se de duas formas: meningoencefalite e tuberculoma intracraniano.

Assim como nas outras formas de tuberculose, os sinais e sintomas da meningoencefalite se dão pelo processo inflamatório que se desenvolve em resposta à presença do *M. tuberculosis*. Se a carga bacilar for pequena, como ocorre na disseminação e no implante durante a primoinfecção, a resposta será pouco intensa, não causando, na maioria das vezes, nenhum sintoma. Se o hospedeiro for imunocompetente, o desenvolvimento da imunidade específica acabará por bloquear a multiplicação bacilar com a formação do granuloma, que pode conter bacilos viáveis, mas com tendência a permanecerem dormentes durante toda a vida do indivíduo. Esses focos podem localizar-se no córtex ou nas meninges.

Se em algum momento, após a formação do tuberculoma, as defesas do hospedeiro comprometerem-se de maneira significativa, a população de bacilos, até então latentes, passará a se multiplicar, com desenvolvimento de doença.

Por outro lado, se não se desenvolver a imunidade de base celular, os bacilos se multiplicarão, iniciando o processo patológico da tuberculose, geralmente nas meninges, com posterior comprometimento cerebral.

O processo inflamatório, nas duas circunstâncias, causa aumento da permeabilidade capilar, acúmulo de células no local da lesão, produção de exsudato, edema e fibrose. As consequências imediatas do processo são dano vascular com trombose e, consequentemente, infartos, obstrução à livre circulação do liquor, muitas vezes com hidrocefalia e hipertensão intracraniana, além de comprometimento do tecido nervoso. A sintomatologia dependerá do local e da intensidade da inflamação.

A meningoencefalite tuberculosa geralmente tem início insidioso, quando a doença parece assumir característica aguda. Os sintomas gerais são febre, anorexia e adinamia. Os sintomas específicos são variáveis, sendo mais frequentes os relacionados ao comprometimento inflamatório das meninges, como cefaleia, alterações de comportamento, diminuição do nível de consciência e confusão mental. O processo inflamatório cerebral determina o aparecimento de convulsões, de vômitos, além de alterações visuais e de fala.

O exame físico também mostra sinais variáveis, dependendo do estágio da doença e da região mais comprometida. Sinais de irritação meníngea, comprometimento de pares cranianos (principalmente os 4o, 2o, 3o, 6o e 8o pares), além de evidências de alterações cerebelares, são os achados mais comuns. A pesquisa dos tubérculos coroides na retina é importante, por se tratar de sinal muito sugestivo de tuberculose e presente em até 80% dos casos de meningoencefalite por essa etiologia. Ainda na retina, o edema de papila sugere hipertensão intracraniana.

O comprometimento progressivo e difuso do Sistema Nervoso Central (SNC) leva a hipertensão intracraniana, decorticação e descerebração.

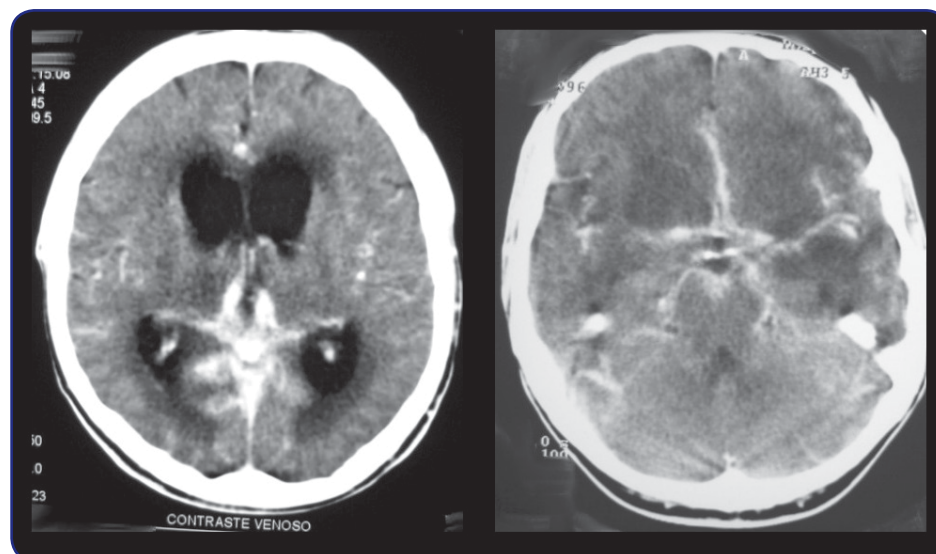
As causas e características da síndrome da meningite linfomonocitária são apresentadas no próximo item – "Diagnóstico diferencial da meningite linfomonocitária".

As características do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) na meningoencefalite são aquelas comuns na chamada meningite linfomonocitária: pleocitose, predomínio de linfomononucleares, embora possa haver neutrófilos em maior número no início da doença, proteína alta e glicose baixa. A bacterioscopia geralmente é negativa, e a cultura, embora mais sensível, permite o isolamento do bacilo em não mais do que 15% dos casos. Além disso, a demora para o resultado da cultura praticamente invalida a utilização do método para a decisão sobre o início da terapêutica. Técnicas de lise e centrifugação do material previamente à cultura permitem rendimento maior do método. A determinação da atividade da ADA, embora com acurácia muito menor do que para a tuberculose

pleural, é exame importante na diferenciação com as outras etiologias da meningoencefalite linfomonocitária. Outras técnicas, como os imunoensaios, para a pesquisa de antígenos do bacilo e de anticorpos, ainda mostram resultados pouco promissores nas séries estudadas.

A tomografia computadorizada pode mostrar sinais de pequenos infartos, que são devidos a tromboses vasculares pelo processo inflamatório.

O tuberculoma intracerebral se manifesta como estrutura que ocupa espaço. Os sinais e sintomas dependerão da localização da massa, que geralmente tem crescimento lento. O LCR será normal, se não houver comprometimento do espaço subaracnoide, podendo haver pequena elevação das proteínas. A tomografia mostra a massa, sua localização e relações, suas características morfológicas, mas é imprecisa para a diferenciação entre tuberculose e neoplasia.

Figura 33 – Meningoencefalite tuberculosa

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

Diagnóstico diferencial da meningite linfomonocitária

É comum o liquor ser claro, com citometria global baixa, predominando células linfomononucleares. Em geral, a glicorraquia está normal, e a concentração de proteínas é normal ou levemente aumentada.

Síndrome da meningite linfomonocitária designa meningite de origem infecciosa, ou não, cuja causa não é aparente após pesquisa inicial de rotina.

Características da síndrome da meningite linfomonocitária e suas causas

1. Meningites virais – Os vírus são a maior causa da síndrome da meningite linfomonocitária.

• **Enterovírus** – A gravidade da doença nos adultos é bastante variável, com início agudo ou gradual, frequentemente associado a faringite e outros sintomas respiratórios. Muitas vezes, tem caráter bifásico, podendo complicar com convulsões e coma. Os adultos têm curso mais prolongado de doença.

• Nos casos de **HIV** agudo – HIV1 (vírus da Aids) – Uma minoria dos pacientes pode apresentar meningite linfomonocitária/encefalite, neuropatia periférica e polineuropatia ascendente (S. de Guillian Barré). Em geral, são autolimitadas.

• **Herpes-vírus** – A maior parte se associa à infecção primária genital pelo HSV2 e, menos frequentemente, à recorrência do herpes genital. Caracteriza-se por rigidez de nuca, cefaleia e febre, e as complicações descritas são: retenção urinária, disestesias, parestesias, paraparesias e dificuldade de concentração. Todas as complicações regridem em 6 meses. As alterações bioquímicas são, sem dúvida, elementos que afastam o diagnóstico de meningite viral.

2. Meningite por fungos – Nos imunodeprimidos, vários fungos podem causar meningoencefalite, porém o *Cryptococcus neoformans* é o mais frequente. De início insidioso, na maioria dos casos, os sinais e sintomas mais comuns são: cefaleia, febre, náusea, vômito, alteração no nível de consciência, alterações de comportamento e os sinais de irritação meníngea. No entanto, chamam atenção a intensidade da cefaleia (pela grande hipertensão intracraniana) e o frequente envolvimento da acuidade visual manifestado por embaçamento da visão, diplopia e fotofobia. As alterações do liquor em muito se assemelham às da tuberculose, mas a pesquisa direta de fungos (preparação com tinta da China) é capaz de demonstrar o agente etiológico em, aproximadamente, 60% dos casos, em um primeiro exame.

3. Meningoencefalite tuberculosa – A meningoencefalite tuberculosa pode ocorrer em qualquer idade, mas é pouco comum nos menores de 6 meses e rara antes dos 3 meses. A clínica depende da idade do paciente, da gravidade da infecção, da imunidade ou da hipersensibilidade do paciente, da duração da doença e do tratamento instalado. De evolução insidiosa, pode ter curso agudo ou com predomínio persistente de neutrófilos – meningite neutrofílica prolongada. Pela definição do British Medical Research Council (1948), a maior parte dos casos evolui em três estágios:

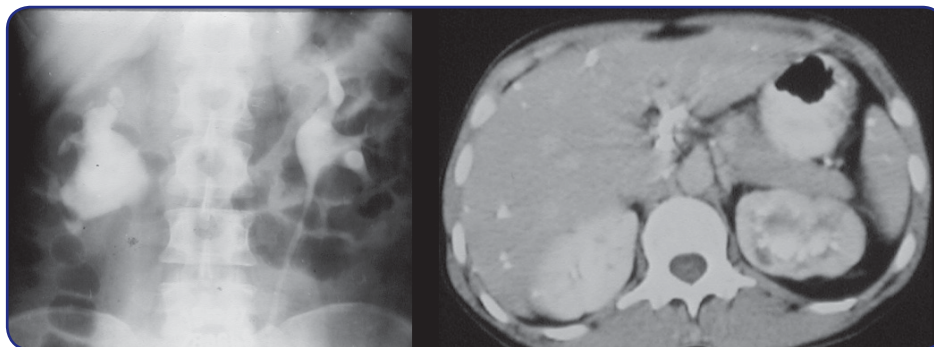
• estágio I – fase prodrômica, sem sintomas definidos; ▸

• estágio II – sinais de irritação meníngea, com discreta ou nenhuma queda do nível de consciência e discreto ou nenhum déficit neurológico;

• estágio III – grave comprometimento do nível de consciência, estupor ou coma, convulsões, paresia grosseira e movimentos involuntários.

As paralisias dos nervos cranianos ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com meningoencefalite tuberculosa e podem ser sinal de apresentação. O VI nervo craniano é o mais comumente envolvido, seguido pelo III e IV nervos. Inicialmente é unilateral, mas pode se tornar bilateral. Convulsões são descritas em todos os estágios. ■

Tuberculose geniturinária

Figura 34 – Tuberculose geniturinária

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

A tuberculose geniturinária, quase sempre, é consequente à disseminação do *M. tuberculosis* a partir do foco pulmonar. Os doentes renais que mantêm níveis elevados de ureia no sangue têm comprometimento imunológico, o que os torna mais sensíveis às infecções por micro-organismos e fazendo com que a tuberculose seja mais frequente entre renais crônicos do que na população geral. A doença é mais frequente na idade adulta e tem um tempo de latência longo, que pode chegar a duas décadas. Na fase inicial, o quadro clínico do comprometimento renal pelo bacilo tuberculoso compreende, na maior parte das vezes, disúria e polaciúria. Os sintomas constitucionais, como febre e astenia, são raros.

Com a evolução do adoecimento, podem surgir hematúria e dor lombar. Essa última é resultante da distensão da cápsula renal e está associada à hidronefrose. Habitualmente, o comprometimento é unilateral. Particularmente nos homens, o comprometimento urinário pode causar epididimite, orquite e/ou prostatite. Essas complicações provavelmente

resultam da disseminação hematogênica, já que, geralmente, são achados isolados, sem envolvimento do trato urinário. Dentre elas, a epididimite tuberculosa é uma doença rara, de diagnóstico difícil.

O uso combinado da ressonância magnética do testículo com o PCR urinário costuma ser útil e agiliza o diagnóstico. Usualmente, a tuberculose genital feminina se apresenta com hemorragia vaginal anormal, irregularidade menstrual, dor abdominal e sintomas constitucionais. Costuma ser uma causa frequente de infertilidade nos países em desenvolvimento e, raramente, compromete o colo do útero. No sexo feminino, o procedimento diagnóstico deve incluir a histerossalpingografia.

As principais complicações da tuberculose geniturinária incluem as cavidades renais (semelhantes às encontradas em formas pulmonares), que podem ser vistas em 50% dos casos e são responsáveis pela disseminação do bacilo no parênquima renal e pelo pus na urina. Habitualmente, as cavidades são múltiplas e podem ser vistas em áreas de consolidação. Também pode haver estenoses e processos obstrutivos do aparelho excretor resultantes da fibrose e da necrose tecidual. Na presença de arterite obliterativa e insuficiência renal, pode surgir hipertensão arterial. A estenose na pelve renal e/ou no ureter pode levar ao baqueteamento calicial e, consequentemente, à hidronefrose. Se a obstrução ureteral for completa, o rim correspondente perde sua função. O comprometimento da bexiga gera um processo inflamatório no qual o tecido elástico é substituído por tecido fibroso, com redução do volume. Calcificações renais são frequentes após a cura ou na cronificação.

Na investigação etiológica, observam-se urina ácida e piúria asséptica, com ou sem hematúria microscópica. O achado da piúria asséptica se deve ao emprego habitual de meios de cultura inadequados para o cultivo do *M. tuberculosis* no exame bacteriológico da urina. A confirmação diagnóstica deve ser dada pela cultura para BK, já que o simples achado de Baar na urina pode representar falsa positividade, pela presença potencial de *M. smegmatis* no trato urinário.

Em algumas situações, a cultura do fragmento biopsiado da lesão, que costuma ser positiva na maior parte das vezes, pode ser essencial. A Urografia Excretora (UGE) e a Tomografia Computadorizada (TC) também são métodos diagnósticos valiosos. Os achados radiológicos dependem do estágio do processo infeccioso. A UGE pode ser normal na fase inicial da doença. Com o comprometimento dos cálices renais, ela pode revelar um discreto serrilhado nas bordas dos cálices. Na presença de

lesões do ureter, que ocorrem, principalmente, nas junções ureteropiélica e ureterovesical, a UGE pode demonstrar regiões estenosadas que alternam com dilatações no trajeto ureteral. A lesão da bexiga pode ser espelhada pela diminuição de seu tamanho e pela distensibilidade na UGE. O diagnóstico diferencial radiológico deve ser feito com pielonefrite crônica, necrose papilar, divertículo de cálice, carcinoma e pielonefrite xantogranulomatosa, principalmente.

Casos de tuberculose têm sido descritos em pacientes que fazem hemodiálise regularmente. Na maior parte das vezes, a doença é devida à reativação de foco infeccioso anterior. A hipercalcemia pode ser usada como um sinal potencialmente indicativo de tuberculose em doentes dialisados. Nesses casos, observam-se níveis elevados de calcitriol associados a concentrações normais de hormônio da paratireoide. A tuberculose pode ser uma complicação grave nos transplantados renais. Nesses pacientes, na maior parte das vezes, a doença se desenvolve nos pulmões, mas pode disseminar em um terço das vezes, comprometendo os rins. Pacientes que tiveram tuberculose na época em que faziam hemodiálise têm risco aumentado, e deve-se lembrar de que a imunossupressão pode dificultar o diagnóstico, negativando o teste tuberculínico. A tuberculose também pode afetar o rim de forma insidiosa, menos agressiva, gerando nefrite intersticial. Nessa situação, a histologia revela nefrite crônica tubulointersticial e pode mostrar granuloma caseoso. A cronificação do processo urinário pode ser complicada pela amiloidose. Embora não seja comum, a tuberculose urinária pode levar à insuficiência renal.

Tuberculose osteoarticular

Através da disseminação hematogênica do bacilo tuberculoso, qualquer osso ou articulação pode ser acometido, mas o comprometimento da coluna vertebral (Mal de Pott) é a lesão destrutiva que responde por quase a metade dos casos de tuberculose osteoarticular. O comprometimento das grandes articulações – quadril, joelho, ombro, cotovelo e punho – é pouco comum, e o das pequenas, é raro.

Figura 35 – Mal de Pott – RX e TC

Fonte: Chibante; Hijar (2007).

A tuberculose de coluna é a causa mais frequente de cifose grave em muitas partes do mundo, e, na maior parte das vezes, a porção torácica da coluna é comprometida. Incide mais frequentemente em crianças e adultos jovens, e há indícios de que possa haver suscetibilidade genética para essa forma de tuberculose. Consiste em um problema importante, que deveria ser pesquisado na presença de dor óssea, de aumento do volume articular ou de determinadas características da imagem radiológica, e confirmado por métodos bacteriológicos. Quando compromete a coluna, a lesão inicial costuma ser na porção inferior e anterior do corpo vertebral. A partir daí, compromete a parte central da vértebra ou o disco intervertebral. A ampliação da lesão, através dos ligamentos longitudinais anteriores e posteriores, pode levar ao comprometimento de diversos corpos vertebrais. As principais características da lesão de coluna vertebral incluem destruição do disco intervertebral e dos corpos vertebrais adjacentes, colapso dos elementos vertebrais e inclinação anterior levando a cifose e formação de giba.

Outra característica é a formação de um abscesso frio em torno da lesão. As manifestações clínicas habituais são dor, abaulamento doloroso, espasmo muscular, limitação de movimento, paraplegia e deformidade. Quando compromete as articulações maiores, a dor e o aumento do volume articular, sem sinais flogísticos, são os achados mais frequentes. As apresentações radiológicas podem incluir desaparecimento da sombra cortical na superfície de sustentação do peso, diminuição do espaço articular, imagens líticas e destruição óssea subcondral. Nas fases mais avançadas, pode haver destruição articular e fusão óssea. No comprometimento dos ossos longos, a radiologia pode evidenciar osteoporose, distensão capsular e aumento de partes moles. Imagens císticas metafisárias podem ser vistas.

O diagnóstico bacteriológico é o padrão-ouro e pode ser feito com biopsia da lesão auxiliada por método de imagem. Dentre eles, a ressonância magnética é a que tem maior sensibilidade, sendo capaz de demonstrar a extensão do comprometimento da coluna e dos tecidos adjacentes. O tecido adjacente à lesão pode ter alterações granulomatosas, mas, geralmente, a lesão é paucibacilar, e a bacteriologia pode ser negativa. A análise do líquido sinovial costuma revelar concentração elevada de proteínas e baixa de glicose (geralmente, 40 mg% abaixo da taxa sérica). Na fase inicial, a celularidade é baixa, com predomínio linfocitário. Com a evolução da doença, a contagem de leucócitos sobe, com predomínio de polimorfonucleares.

Quando o bacilo não é identificado em material da lesão, o diagnóstico diferencial deve ser feito com doença reumatoide, artrites bacterianas ou fúngicas, doença de Crohn e neoplasias. No acometimento da coluna vertebral, o diagnóstico diferencial deve ser feito com as espondilites infecciosas inespecíficas e neoplasias. O retardo diagnóstico é comum e compromete o prognóstico.

A resposta à quimioterapia é boa, mas, em casos selecionados, pode ser necessário incluir procedimento cirúrgico.

Uma situação particular da tuberculose osteoarticular é a Doença de Poncet. Ela consiste numa forma de poliartrite asséptica; presumivelmente, é uma forma reativa que se desenvolve na presença de tuberculose ativa em outro local. A resolução clínica é alcançada com poucas semanas de tratamento específico.

Tuberculose oftálmica

Os sinais clínicos vão depender da estrutura ocular afetada. A doença intraocular consiste em uma reação de hipersensibilidade e é sempre secundária à lesão tuberculosa em outra região do corpo. A tuberculose pode comprometer pálpebra, conjuntiva, córnea, esclera e estruturas orbitais. Externamente, as apresentações clínicas podem envolver os cílios (*Lupus* vulgar), a conjuntiva (conjuntivite flictenular – também considerada uma resposta alérgica de hipersensibilidade ao bacilo tuberculoso), a córnea e a esclera. Classicamente, a conjuntivite é uma lesão única caracterizada por uma pequena vesícula cercada de eritema. A ceratite e a esclerite tuberculosa resultam, habitualmente, da disseminação a partir da lesão granulomatosa dentro do olho. Embora a órbita também possa ser comprometida por esse mecanismo, é mais frequente que a lesão se origine da periostite orbital.

A disseminação hematogênica também pode ser a responsável direta pelas lesões tuberculosas de diferentes estruturas da órbita, como a glândula lacrimal e os músculos extraoculares. A doença intraocular, comprometendo o trato uveal, é a forma mais importante de tuberculose ocular. Nela, as lesões tuberculosas podem ser observadas em todo o trato uveal, mas a coroide posterior é o local mais comumente afetado. Tubérculos podem ser observados na coroide de cerca da metade dos doentes com tuberculose pulmonar e meningoencefálica associadas e, provavelmente, em quase todos os doentes nos quais há disseminação miliar para outros locais além do pulmão e meninges.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com toxoplasmose, sífilis, brucelose e toxocaríase. Por ser, em parte das vezes, uma manifestação de reação de hipersensibilidade, a reação tuberculínica (PPD) é forte, ajudando o diagnóstico diferencial.

Tuberculose e outros fatores de risco

Uma situação particular é a influência de determinados comportamentos de risco e de doenças não transmissíveis sobre o risco ou a evolução da tuberculose. Como exemplo de comportamentos de risco, podem-se citar o tabagismo e o uso abusivo de álcool. No caso de doenças não transmissíveis, a diabetes e a silicose. Comprovadamente, todos são responsáveis por parcela importante de casos de tuberculose.

Modelos matemáticos e revisões sistemáticas sobre tabagismo e tuberculose indicam que fumantes têm de duas a três vezes mais risco de adoecer por tuberculose e que há relação dose-resposta entre a intensidade e o tempo de tabagismo após ajuste por consumo de álcool e condições socioeconômicas. Também há evidências de que o tabagismo passivo aumenta o risco de tuberculose em crianças. Do mesmo modo, revisões sistemáticas apontam para relação causal entre o consumo elevado de álcool (mais do que 40 g de álcool por dia) e adoecimento por tuberculose. O risco de desenvolver tuberculose pode ser até três vezes maior.

Comprovadamente, a diabetes melito (DM) é um fator importante de risco para tuberculose (Dooley; Chaisson, 2009), e ambas têm papel sinérgico. Historicamente, a incidência de tuberculose em diabéticos sempre foi alta (Broxmeyer, 2005). A diabetes mal controlada pode levar a múltiplas complicações, incluindo doença vascular, neuropatia e suscetibilidade aumentada para infecções. Por efeitos diretos sobre as funções macrofágica (afeta a quimiotaxia, a fagocitose, a ativação e a apresentação do antígeno pelos fagócitos) e linfocitária, reduz a capacidade do sistema imune de conter a infecção pelo BK. Na Índia,

estima-se que a DM seja responsável por quase 15% dos casos de tuberculose pulmonar (STEVENSON et al., 2007). Em países europeus, a DM é considerada o segundo maior fator de risco para tuberculose (CRESWELL et al., 2011). Com o aumento da prevalência da DM que vem sendo observada globalmente, ela será um fator cada vez mais importante para o risco de adoecimento por tuberculose. Há indícios de que a DM retarde a positividade da cultura para BK (GULER et al., 2007) e aumente o risco de morte durante o tratamento (DOOLEY et al., 2009) e o de recidiva da tuberculose (MBOUSSA et al., 2003). No Brasil, em estudo que analisou as mortes relacionadas à tuberculose, a diabetes foi a comorbidade mais comum, presente em 16% (LINDOSO et al., 2008).

A associação entre silicose (doença causada pela inalação de partículas cristalinas de sílica) e tuberculose está bem documentada. O risco relativo de desenvolver tuberculose pode ser de 2,8 a 4,7, dependendo do grau da silicose (TEWATERNAUDE et al., 2006). O risco de mortalidade por tuberculose pulmonar também é maior entre silicóticos (CALVERT et al., 2003).

Tuberculose nos pacientes infectados pelo HIV

Quadro clínico/epidemiologia

Quando a tuberculose aparece precocemente no curso da infecção pelo HIV, pode apresentar características semelhantes às da tuberculose clássica, com predominância da forma pulmonar isolada.

No entanto, se esta sobrevém numa fase mais avançada da imunodepressão, podem surgir formas disseminadas e extrapulmonares, apesar de o pulmão ser, ainda, a localização mais frequente.

Os sinais e sintomas clínicos não são específicos, pois podem se confundir com os de outras infecções oportunistas, ou mesmo com aqueles devidos ao HIV. Os mais comuns são a febre e os suores noturnos, sendo também frequentemente relatadas a perda de peso e a anorexia. Nas formas pulmonares, são comuns tosse, dispneia e expectoração, porém são raros os casos com hemoptoicos ou hemoptises, em virtude de manifestação pulmonar não cavitária. A duração dos sintomas varia, podendo ser de algumas semanas a alguns meses.

Os sítios extrapulmonares mais frequentemente acometidos são linfonodos, medula óssea, trato geniturinário, sistema nervoso central e fígado, podendo acometer também pleura, peritônio e pericárdio. Além disso, a tuberculose já foi diagnosticada em localizações incomuns, como pele (incluindo úlcera anal), baço, ouvido e articulação.

Ao exame físico, podem-se encontrar linfadenopatia regional ou localizada, hepatomegalia e esplenomegalia. A ausculta pulmonar geralmente é pobre ou mesmo normal. Outras infecções oportunistas, como a candidíase oral e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, podem aparecer concomitantemente.

Em razão da importância tanto epidemiológica quanto clínico-assistencial da associação dessas duas doenças, técnicos das Coordenações de DST/Aids, de Pneumologia Sanitária e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia têm elaborado conjuntamente recomendações para o manejo da coinfecção. Em razão da elevada prevalência da associação TB/HIV ao comportamento não habitual da tuberculose nesses casos e suas implicações terapêuticas e de diagnóstico, a norma preconiza o oferecimento do teste anti-HIV para todo paciente com diagnóstico de tuberculose.

Para fins de vigilância epidemiológica, o aparecimento de tuberculose extrapulmonar, pulmonar não cavitária ou disseminada em indivíduo com 13 anos ou mais é, por elas mesmas, critério de definição de caso de Aids no Brasil. Para a forma pulmonar cavitária, a associação com alguns outros sinais ou sintomas ligados à Aids permite atingir a pontuação necessária para que seja feito o diagnóstico de Aids (critério Rio de Janeiro/Caracas). Os sinais e sintomas associados podem ser caquexia ou perda de peso maior que 10%, astenia, anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia, dermatite persistente, disfunção do SNC, diarreia por um período igual ou superior a 30 dias, febre maior ou igual a 38º, por tempo maior ou igual a 1 mês e linfadenopatia persistente, em dois ou mais sítios; ou mesmo com herpes-zóster em indivíduo com até 60 anos, candidíase oral ou leucoplasia pilosa.

Radiologia

A radiografia pulmonar pode variar de acordo com o grau de comprometimento da imunidade. Na fase precoce da infecção pelo HIV, os achados radiológicos se assemelham àqueles encontrados no paciente não infectado pelo HIV, com acometimento de ápices pulmonares, inclusive cavitação. Quando em uma fase mais avançada, porém, são comuns os infiltrados intersticiais (indistinguíveis dos observados na pneumonia por *P. jiroveci*), os infiltrados em localizações incomuns e as adenomegalias mediastinais.

Perfil imunológico

A anergia está presente em fases avançadas da Aids e pode se traduzir por resultado negativo do PPD, mesmo em pacientes previamente

infectados. Por outro lado, um alto percentual de individuos soropositivos e sem Aids podem ter PPD positivo, dependendo dos graus de incidência e prevalência de tuberculose nos locais em que vivem.

Diante da eficácia atual da terapêutica antirretroviral, a repetição da prova tuberculínica está indicada nos indivíduos HIV positivos e inicialmente PPD negativos, na medida em que apresentem melhora de suas condições gerais de saúde e melhora da contagem de linfócitos CD4.

Perfil laboratorial

A confirmação bacteriológica do diagnóstico de TB em HIV positivo é de grande importância, em função de todas as implicações decorrentes da interação de drogas antituberculose e antirretrovirais. Além disso, muitas vezes o diagnóstico diferencial entre a pneumonia por *P. jiroveci* e a tuberculose implica a adoção de terapêuticas imediatas, que poderão influenciar decisivamente no curso da doença. Por outro lado, a concomitância dessas duas doenças não é incomum, e a instituição de tratamento para uma delas, sem melhora evidente, pode ser indicativa da presença da outra.

Assim, para todo paciente com suspeita de tuberculose, deve ser pesquisada a presença do bacilo em espécimes biológicos relacionados aos sinais/sintomas apresentados. Muitas vezes, no entanto, a baciloscopia direta nesses pacientes pode ser negativa, seu diagnóstico sendo feito somente através da cultura. Além disso, a recuperação de bacilo da tuberculose em hemocultura é outra possibilidade, quando há forte suspeita de TB e somente sintomas gerais. A indicação rotineira de cultura em material biológico desses pacientes, portanto, já está estabelecida.

A identificação da micobactéria é de grande valia para diagnóstico de doença por micobactérias não tuberculosas, principalmente as do complexo *Mycobacterium avium intra-cellulare*, que são relativamente comuns em pacientes com CD4 abaixo de 50/mm3 e demandam tratamento específico. Já a importância do teste de sensibilidade torna-se evidente quando verificamos a taxa de resistência em infectados pelo HIV, para adoção de tratamentos compatíveis no menor tempo possível, haja vista a evolução frequente para óbito, em pacientes com cepa resistente.

A adoção de novos métodos laboratoriais que possibilitem um diagnóstico rápido torna-se, assim, um dos objetivos a serem alcançados e estendidos ao maior número possível de coinfectados. Os métodos automatizados de cultura, descritos anteriormente, já provaram sua eficácia e efetividade, o que torna altamente desejável seu emprego em

uma escala maior, na rede pública, principalmente para diagnóstico de TB na população HIV positiva, de maior vulnerabilidade a essa doença.

Aconselhamento

As ideias apresentadas neste item foram extraídas e adaptadas da publicação *Aconselhamento em DST/HIV/Aids para a Atenção Básica*, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003b).

Aconselhamento é um diálogo baseado em uma relação de confiança que visa proporcionar à pessoa condições para que avalie seus próprios riscos, tome decisões e encontre maneiras realistas de enfrentar seus problemas.

Atualmente a política adotada pelo Ministério da Saúde incorpora um forte componente TB/HIV, que especifica atividades de colaboração e reafirma o interesse do PNCT em repetir os esforços bem-sucedidos de mobilização social do PN-DST/Aids.

Abordaremos aqui a estratégia de Aconselhamento, inserida no cotidiano da equipe multiprofissional e não apenas para solicitar o exame anti-HIV, lembrando que nesta situação é vedada a realização compulsória de sorologia para HIV, conforme a **Resolução do Conselho Federal de Medicina n. 1665, de 07/05/2003, artigos Art. 4º, 5º e 6º** (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2003).

O aconselhamento visa promover apoio emocional ao cliente, ajudando-o a lidar com problemas de ordem afetiva (relacionados com a sua situação de saúde), reconhecendo e potencializando seus recursos internos para tal. Pretende desenvolver a capacidade pessoal do usuário para avaliação de riscos, ou seja, inclui, por parte dele, o reconhecimento de situações de risco e a capacidade de tomar decisões sobre as opções de prevenção mais convenientes para si. Busca, ainda, trocar informações sobre a doença, suas formas de transmissão, prevenção e tratamento, esclarecendo de forma mais personalizada as dúvidas e os receios do cliente.

Com esses propósitos, o acompanhamento permite uma relação educativa diferenciada, uma vez que o conteúdo informativo não se perde em discursos generalizantes e impessoais; ao contrário, é apreendido, na medida em que se traduz em reflexões voltadas para a tomada de decisões e atitudes situadas no contexto das vivências de seu interlocutor. Portanto, o aconselhamento contribui, potencialmente, para a quebra da cadeia de transmissão da Aids e de outras doenças, visto que promove uma reflexão do indivíduo, conscientizando-o, mas, sobretudo, tornando-o sujeito no processo de prevenção e cuidado de si.

Nessa perspectiva, o papel que cabe ao profissional no aconselhamento é: ouvir as preocupações do indivíduo; propor questões que facilitem a reflexão e a superação de dificuldades; prover informação, apoio emocional e auxiliar na tomada de decisão para adoção de medidas preventivas na busca de uma melhor qualidade de vida.

O aconselhamento poderá ser desenvolvido em vários momentos, não se reduzindo a um único encontro entre duas pessoas, podendo ser estendido aos grupos. Transcende o âmbito da testagem, contribui para a qualidade das ações educativas em saúde, fundamenta-se em prerrogativas éticas que reforçam e estimulam a adoção de medidas de prevenção das DST/Aids e que orientam os indivíduos no caminho da cidadania e na plena utilização dos seus direitos.

A recepção, as atividades de sala de espera, os grupos específicos, as consultas individuais, em que se estabelece a troca de informações, o vínculo com o serviço e o estímulo ao diagnóstico significam aproximações importantes para a avaliação de riscos, a etapa principal do aconselhamento. A prática do aconselhamento para os pacientes de TB ou TB/HIV na atenção básica favorece o diagnóstico precoce, visto que milhares de pessoas desconhecem sua sorologia, e uma atenção integral.

Para refletir

Você identifica alguma(s) das atividades inerentes ao acompanhamento em sua prática? Considerando os conceitos apresentados, reflita sobre a importância e o impacto do aconselhamento para o seu paciente.

Requisitos importantes do profissional da saúde para fazer o aconselhamento:

- Habilidades de comunicação
- Conhecimento técnico
- Livre de juízo de valor
- Postura ética
- Sensibilidade às questões socioculturais e emocionais
- Sensibilidade às demandas singulares de cada usuário
- Atitude empática

Se o usuário aceita realizar o teste, o que fazer?

O teste só deve ser solicitado a partir do consentimento da pessoa. Consentir não significa apenas concordar em realizar o teste, mas também compreender o significado dos resultados positivo e negativo. A decisão informada é aquela tomada livremente e sem pressão.

É dever do médico fazer constar no prontuário médico a informação de que o exame foi solicitado, bem como o consentimento ou a negativa em realizá-lo.

O espaço para realizar o aconselhamento pode ser qualquer lugar, desde que a privacidade, o sigilo e o caráter confidencial sejam preservados.

Componentes do processo de aconselhamento

Educativo

- Troca de informações sobre a doença, formas de transmissão, prevenção e tratamento
- Esclarecimento de dúvidas

Este momento do aconselhamento pode ser realizado nas atividades de sala de espera, com grupos de hipertensos, diabéticos, gestantes, planejamento familiar, terceira idade, adolescentes, consultas individuais e nas atividades extramuros, ou seja, quando o profissional se desloca para visitas domiciliares, empresas, escolas, zonas de prostituição, locais de uso de drogas, bares, boates, saunas, entre outras.

Apoio emocional

A busca de um serviço implica que o usuário se encontra em uma situação de fragilidade, mais ou menos explícita, exigindo de toda a equipe sensibilidade para acolhê-lo em suas necessidades.

Prestar apoio emocional implica estabelecer uma relação de confiança com o usuário. Sentindo-se acolhido e confiando no profissional, o usuário poderá ficar mais seguro para explicitar suas práticas de riscos e avaliar os possíveis resultados do teste anti-HIV. Isso pode ocorrer nas consultas individuais e no aconselhamento pré e pós-teste.

Avaliação de riscos

Este momento também deve incluir o planejamento cuidadoso de estratégias para redução de riscos, adoção de práticas mais seguras, promoção da saúde e qualidade de vida.

Conversar sobre estilo de vida, exposições a situações de risco para as infecções relacionadas às práticas sexuais e ao uso de drogas auxilia o usuário a perceber melhor seus comportamentos e as possibilidades de exposição ao HIV.

Esses conteúdos são abordados nas consultas individuais, no aconselhamento pré-teste, devendo ser novamente trabalhados no pós-teste, quando se acrescenta a avaliação dos recursos pessoais e sociais que

auxiliam na adesão ao tratamento e na definição de um plano factível de redução de riscos, sempre com base na realidade e nas possibilidades de cada usuário.

Observamos que a avaliação do próprio risco, em que são explorados aspectos íntimos da sexualidade e/ou do uso de drogas, é mais bem trabalhada em um atendimento individual. Para realizar essa avaliação, o profissional da saúde necessita estar atento aos seus preconceitos e possibilitar que o usuário se expresse abertamente sem o profissional fazer juízos de valor.

Conteúdos do processo de aconselhamento

No contexto da epidemia, a prática do aconselhamento tem sido uma estratégia de prevenção muito importante e é parte essencial no momento de diagnóstico do HIV. Foram sistematizados procedimentos que chamamos de pré e pós-teste, com conteúdos bem definidos e que auxiliam o profissional/serviço a incorporar uma concepção de trabalho e a lógica da promoção e prevenção.

É importante lembrar que os procedimentos sistematizados para o desenvolvimento do aconselhamento não devem ser utilizados como uma prescrição ou mero instrumento de coleta de dados e repasse de informações, substituindo a relação/vínculo com o usuário e muito menos inibindo a expressão de sentimentos e dúvidas.

No momento da ação educativa

- Reafirmar o caráter confidencial e o sigilo das informações.
- Trocar informações sobre DST/HIV e Aids, diferença entre HIV e Aids, suas formas de transmissão, prevenção e tratamento, com ênfase para as situações de risco sexual e de uso de drogas.
- Identificar barreiras (por exemplo: não conhecer ou não saber usar preservativo, dificuldade de negociação sobre o uso com o parceiro, compartilhamento de seringas e outros) para a adoção de práticas mais seguras, segundo o perfil dos usuários que frequentam o serviço.
- Explicar como usar corretamente o preservativo e demonstrá-lo.
- Questionar sobre hábitos como uso de drogas, lembrando que o consumo de álcool e outras drogas lícitas ou ilícitas pode alterar a percepção de risco e resultar no esquecimento do uso do preservativo.

- Explicar os benefícios do uso exclusivo de equipamentos para o consumo de drogas injetáveis.
- Informar sobre a disponibilização dos insumos de prevenção no serviço (preservativos masculino, feminino, gel lubrificante e kit de redução de danos para usuários de drogas).
- Estimular a realização do teste e do aconselhamento pré-teste e pós-teste para os usuários que se perceberem em situação de risco.
- Trocar informações sobre o teste e orientar sobre a necessidade de repeti-lo, no caso de o usuário estar no período de janela imunológica.

No momento do pré-teste

- Reafirmar o caráter confidencial e o sigilo das informações.
- Trocar informações sobre o significado dos possíveis resultados do teste e o impacto na vida de cada usuário.
- Considerar as possíveis reações emocionais que venham a ocorrer durante o período de espera do resultado do teste e reforçar medidas de prevenção nesse período.
- Reforçar a necessidade de tratamento do(s) parceiro(s) sexual(is).
- Enfatizar a relação entre DST e HIV/Aids.
- Explorar qual o apoio emocional e social disponível (família, parceiros, amigos, trabalho e outros).
- Avaliação de riscos: explorar as situações de risco de cada usuário e medidas de prevenção específicas.

No momento do pós-teste

- Reafirmar o caráter confidencial e o sigilo das informações.

Diante de resultado negativo

- Lembrar que um resultado negativo não significa imunidade.
- Lembrar que um resultado negativo significa que a pessoa (1) não está infectada, ou (2) está infectada tão recentemente que não produziu anticorpos para a detecção pelo teste.
- Avaliar a possibilidade de o usuário estar em janela imunológica e a necessidade de retestagem.

- Rever a adesão ao preservativo e não compartilhamento de agulhas e seringas, no caso de usuários de drogas injetáveis.
- Definir um plano viável de redução de riscos que leve em consideração as questões de gênero, vulnerabilidades para o HIV, diversidade sexual, uso de drogas e planejamento familiar.

Diante de resultado positivo

- Permitir ao usuário o tempo necessário para assimilar o impacto do diagnóstico e expressar seus sentimentos, prestando o apoio emocional necessário.
- Lembrar que um resultado positivo não significa morte, ressaltando que a infecção é tratável.
- Reforçar a necessidade do uso do preservativo e não compartilhamento de agulhas e seringas, no caso de usuários de drogas injetáveis, lembrando a necessidade de redução de riscos de reinfecção e transmissão para outras pessoas.
- Enfatizar a necessidade de o resultado ser comunicado ao(s) parceiro(s) sexual(is).
- Orientar quanto à necessidade de o(s) parceiro(s) sexual(is) realizarem teste anti-HIV.
- Contribuir para um plano viável de redução de riscos que leve em conta as questões de gênero, vulnerabilidade, planejamento familiar, diversidade sexual e uso de drogas.
- Referenciar o usuário para os serviços de assistência necessários, incluindo grupos comunitários de apoio, enfatizando a importância de acompanhamento médico e psicossocial periódico, para a qualidade de vida.
- Agendar retorno.

Diante de resultado indeterminado

- Lembrar que um resultado indeterminado significa que uma nova amostra deve ser coletada, após 30 dias da emissão do resultado da primeira amostra.
- Reforçar a adoção de práticas seguras para a redução de riscos de infecção pelo HIV e por outras DSTs.
- Considerar com o usuário possíveis reações emocionais que venham a ocorrer durante este período de espera do resultado de teste.

Para refletir

No contexto da tuberculose, quais são os pontos importantes para abordarmos no aconselhamento?

Testes sorológicos ou imunoensaios (IE)

Foram desenvolvidos para o diagnóstico da infecção logo após a descoberta do HIV e baseiam-se na detecção de anticorpos contra o HIV presentes ou não na amostra do paciente, que em adultos podem ser detectados no sangue dos indivíduos infectados em média de quatro a 12 semanas após a infecção. Nas últimas décadas, quatro gerações de IE foram desenvolvidas com ganhos na sensibilidade dos testes. Os ensaios de terceira geração permitiram a detecção de IgM e IgG e representaram um avanço no diagnóstico da infecção recente pelo HIV; porém, novas tecnologias foram desenvolvidas, como por exemplo os testes de quarta geração que possibilitam a detecção combinada de antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV, permitindo diminuir ainda mais o período de janela diagnóstica do HIV.

Porém, devido a outros desafios, como variações de carga viral, tempo de infecção e da idade do paciente não é possível a utilização de apenas um fluxograma para cobrir todas as situações que se apresentam para o diagnóstico da infecção pelo HIV sendo necessário o emprego de outros recursos. Por exemplo, casos de infecção recente são melhor identificados com a utilização de um teste de 4ª geração como teste de triagem e um teste molecular como teste confirmatório, e em crianças com até 18 meses, o resultado dos testes sorológicos é de difícil interpretação. Um resultado positivo em amostras de crianças com idade inferior a 18 meses pode ou não significar infecção. Nesse caso, os anticorpos detectados nos testes sorológicos podem ser da mãe e não do bebê.

Os testes sorológicos utilizados no diagnóstico da infecção pelo HIV são o Elisa, a imunofluorescência indireta, o imunoblot e o western blot. Resultados indeterminados ou inconclusivos, falso-positivos ou falso-negativos, podem ser obtidos com a utilização de qualquer teste ou metodologia.

Testes rápidos

Atualmente, existem diversos testes rápidos para a detecção de anticorpos anti-HIV de metodologia simples, utilizando antígenos virais fixados em um suporte sólido e acondicionados em embalagens indivi-

dualizadas, permitindo a testagem individual das amostras. São testes recomendados pelo Ministério da Saúde, usados, principalmente, para a triagem ou etapa complementar do diagnóstico da infecção pelo HIV em indivíduos acima de 18 meses de idade e que produzem resultados em, no máximo, 30 minutos.

Os testes rápidos deverão ser realizados por profissionais da saúde devidamente capacitados, e o sistema deve ser submetido a controle de qualidade, como é feito para os laboratórios que realizam a sorologia convencional. Testes rápidos são primariamente recomendados para testagens presenciais. Podem ser realizados com fluido oral, soro, plasma ou sangue total (o que permite o uso de amostras obtidas por punção digital).

Os resultados não reagentes nos testes rápidos devem ser comunicados por profissionais devidamente treinados, que informem o indivíduo sobre as limitações do teste. Resultados reagentes nesses testes devem ser obrigatoriamente submetidos a testes confirmatórios antes de serem entregues aos pacientes. Como consequência do desenvolvimento e da disponibilidade de testes rápidos, o diagnóstico do HIV atualmente pode ser realizado em ambientes laboratoriais e não laboratoriais, permitindo ampliar o acesso ao diagnóstico.

Fluxogramas de testagem para HIV

O diagnóstico sorológico da infecção é realizado com pelo menos dois testes, um para triagem e um segundo, mais específico, para confirmar o resultado da triagem. A combinação mais utilizada, habitualmente denominada de padrão- ouro era realizada por meio de um IE de triagem seguido pelo Western blot (WB), como teste confirmatório. Dois ou mais testes combinados, formando um fluxograma, têm o objetivo de aumentar o valor preditivo positivo (VPP) de um resultado reagente no teste inicial. Na maioria das situações, o fluxograma utilizado inclui o emprego de testes em série ou sequenciais (fluxograma em série).

O resultado não reagente é liberado com base em um único teste – entretanto, caso persista a suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta da primeira amostra. O resultado reagente sempre é confirmado com um segundo teste diferente. Com base na especificidade dos testes de triagem, dois resultados reagentes são utilizados para o diagnóstico da infecção.

Procedimentos sequenciados para a realização do diagnóstico da infecção pelo HIV com a utilização de testes rápidos em indivíduos com idade acima de 18 (dezoito) meses

Com o objetivo de realizar o diagnóstico da infecção pelo HIV, com a utilização de testes rápidos, é exigido o cumprimento rigoroso dos procedimentos sequenciados de acordo com o algoritmo mostrado no Gráfico 4.

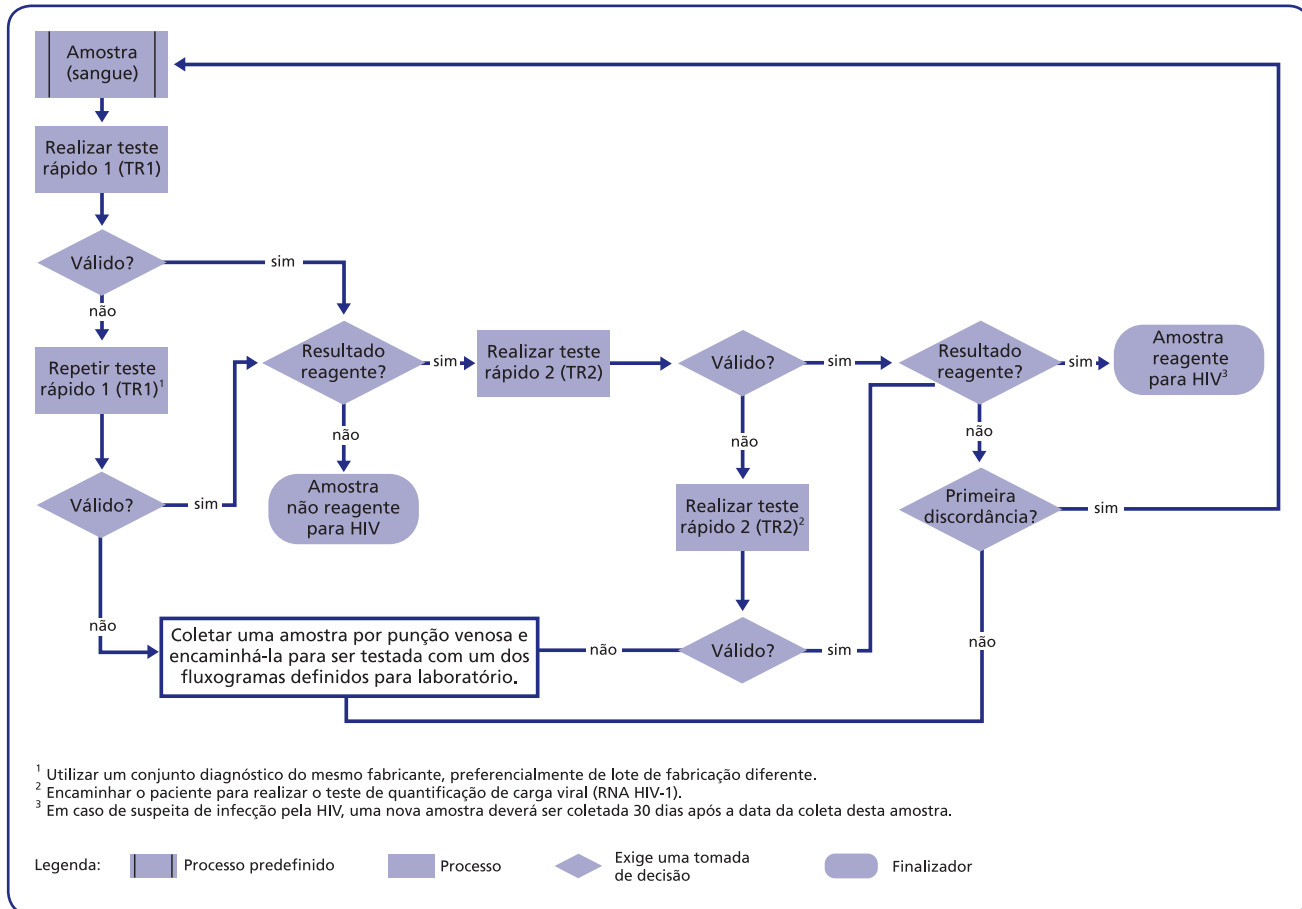
Todos os conjuntos de diagnóstico utilizados deverão estar obrigatoriamente registrados no Ministério da Saúde e deverão ter sido submetidos a uma análise de controle.

Os serviços de saúde que realizam testes rápidos para o diagnóstico da infecção pelo HIV deverão adotar, obrigatoriamente, a realização de dois testes diferentes – T1 e T2 – em paralelo nesta primeira etapa de testes de qualquer amostra de sangue total, soro ou plasma. Os dois primeiros imunoensaios deverão apresentar valores de sensibilidade de 100% na análise de controle a ser realizada no INCQS/Fiocruz:

- as amostras negativas nos dois testes rápidos terão seu resultado definido como "Amostra negativa para HIV";
- as amostras que apresentarem resultados positivos nos dois testes rápidos terão seu resultado definido como "Amostra positiva para HIV".

É importante observar:

- A detecção de anticorpos anti-HIV em crianças com idade inferior a 18 meses não caracteriza infecção, em razão da transferência dos anticorpos maternos anti-HIV através da placenta, sendo necessária a realização de outros testes complementares para a confirmação do diagnóstico.
- Deverão constar dos laudos do diagnóstico da infecção pelo HIV o nome do ensaio e as metodologias de cada conjunto de diagnóstico.
- Todos os conjuntos de diagnóstico deverão ser capazes de detectar anticorpos anti-HIV-1 e anti-HIV-2.

Gráfico 4 – Algoritmo de testes rápidos (TR1 + TR2: sequencial. TR-1 e TR-2 de fabricantes diferentes) para detecção de anticorpos anti-HIV em indivíduos com idade acima de 18 meses

Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV (BRASIL, 2011).

O resultado não reagente no teste rápido 1 (TR1) será definido como: "Amostra Não Reagente para HIV". Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta dessa amostra.

A amostra com resultado reagente no TR1 deverá ser submetida ao teste rápido 2 (TR2). A amostra com resultados reagentes no TR1 e no TR2 terá seu resultado definido como: "Amostra Reagente para HIV".

A amostra com resultados discordantes entre TR1 e TR2 não terá seu resultado definido. Nesse caso, devem-se repetir os dois testes; persistindo a discordância dos resultados, uma amostra deverá ser coletada por punção venosa e encaminhada para ser testada com um dos fluxogramas definidos para laboratório.

Só pode ter seu resultado interpretado se for considerado um teste válido. Para o teste ser considerado válido, é necessária a presença visual de uma linha ou ponto na região controle (C) do teste. Caso o resultado do TR1 ou do TR2 seja inválido deve-se repetir o teste com o mesmo conjunto diagnóstico, se possível com um lote distinto do que foi utilizado inicialmente. Persistindo o resultado inválido, uma amostra deverá ser coletada por punção venosa e encaminhada para ser testada com um dos fluxogramas definidos para laboratório.

Referências

AGRAWAL, P. K.; NATH, J.; JAIN, B. S. Orbital involvement in tuberculosis. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 25, p. 12-16, 1977.

ARCHIVOS DE HYGIENE, Rio de Janeiro, ano 4, n. 2, 1930.

ASSMAN, H. Über eine typische Form isolierter tuberkulöser Lungenherde im klinischen Beginn der Erkrankung. *Beitrage zur klinik der tuberkulose*, Berlin, v. 60, n. 6, p. 527-539, Mar. 1925.

BARRETO, A. M. et al. Evaluation of indirect susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis to the first- and second-line, and alternative drugs by the newer MB/BacT system. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 98, p. 827-830, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ações de prevenção ao HIV e outras DST na atenção básica à saúde. In: BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa de Saúde da Família*: caderno da atenção básica às DST e infecção pelo HIV/Aids. Brasília, DF, 2003a. (Cadernos de atenção básica).

BRASIL. Ministério da Saúde. *Aconselhamento em DST/HIV/Aids para a atenção básica*. Brasília, DF, [2003b]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_simplificado.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV 2007/2008*: documento preliminar. Brasília, DF, 2008. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B5A64A4C2-3D59-4D9D-B743-8872546F5A50%7D/Consenso%20 2008%20vers%E3o%206.pdf>. Acesso em: 6 fev. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV*. Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Situação da tuberculose no Brasil e no mundo*. Brasília, DF, 2007. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527>. Acesso em: 13 set. 2013.

BROXMEYER, L. Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobascteria: two millennia of enigma. *Medical Hypotheses*, Edinburgh, v. 65, n. 3, p. 433-439, 2005.

CALVERT, G. M. et al. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 60, n. 2, p. 122-129, Feb. 2003.

CAMINERO LUNA, J. A. *Guia de la tuberculosis para médicos especialistas*. Paris: Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratórias, 2003.

CAMINERO LUNA, J. A. Tuberculin test repetition: tuberculin conversion:"booster effect". In: CAMINERO LUNA, J. A. *Tuberculosis guide for specialist physicians*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003. p. 64-65.

CAMPBELL, P. J. et al. Molecular detection of mutations associated with first- and second-line drug resistance compared with conventional drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, DC, v. 55, n. 5, p. 2032-2041, 2011.

CAMPOS, C. A.; MARCHIORI, E.; RODRIGUES, R. J. Tuberculose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com doença em atividade comprovada bacteriologicamente. *Pneumologia*, São Paulo, v. 28, n. 1, jan./fev. 2002.

CANETTI, G. W. et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneve, v. 41, p. 21-43, 1969.

CAPONE, D. et al. Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. *Pulmão RJ*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 166-174, 2006.

CAPONE, D. et al. Diagnóstico radiográfico e tomográfico da tuberculose pulmonar. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, Rio de Janeiro, n. 2, p. 46-53, 2006.

CAPONE, D.; MOGAMI, R.; MIYAGUI, T. *Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares:* correlação anatomopatológica. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Manual de bacteriologia da tuberculose*. 3. ed. Rio de Janeiro, 2005.

CHEDORE, P.; JAMIESON, F. B. Rapid molecular diagnosis of tuberculous meningitis using the Gen-probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis direct test in a large Canadian public health laboratory. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 6, p. 913-919, 2002.

CHIBANTE, A. M. S.; HIJAR, M. A. (Org.). *[Atlas] A imagem na tuberculose pulmonar*. Rio de Janeiro: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/>. Acesso em: 5 mar. 2014.

CHIEN, H. P. et al. Comparison of the Bactec MGIT 960 with Lowenstein-Jensen medium for recovery of mycobacteria from clinical specimen. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 4, p. 866-870, 2000.

CHOWDHURY, N. N. R. Overview of tuberculosis of the female genital tract. *Journal of the Indian Medical Association*, Calcutta, v. 94, p. 345-361, 1996.

CHRETIEN, J. et al. Diagnostic aspects. In CHRETIEN, J.; BIGNON, J.; HIRSCH, A. *The pleura in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985. p. 154-164.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). *Resolução CFM n. 1.665/2003*. Dispõe sobre a responsabilidade ética das instituições e profissionais médicos na prevenção, controle e tratamento dos pacientes portadores do vírus da SIDA (AIDS) e soropositivos. Brasília, 2003. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2003/1665_2003.htm>. Acesso em: 10 abr. 2008.

CORRIGAN, D. L.; PATON, J. Y. Tuberculosis in children. *Breathe*, Lausanne, v. 3, n. 4, p. 351-363, 2007.

CRESWELL, J. et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *European Respiratory Journal*, Kopenhagen, v. 37,1269-1282, 2011.

CROFTON, J.; HORNER, N.; MILLER, F. Tuberculosis in children. In: DAVIES, P. D. (Ed.). *Clinical tuberculosis*. Londres: Macmillan, 1992. p. 29-82.

DALCOLMO, M. M. P. *Regime de curta duração, intermitente e parcialmente supervisionado, como estratégia de redução do abandono no tratamento da tuberculose no Brasil*. Tese (Doutorado em Medicina) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.

DERIEMER, K. et al. Survey of mycobacteriology laboratory practices in an urban area with hyperendemic pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 4, p. 776-783, 2000.

DIAZ-INFANTES, M. S. et al. Evaluation of the MB/BacT Mycobacterium detection system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC,v. 35, p. 1988-1989, 2000.

DOLFUS, M. A.; ALBAUGH, C. H. Fundus lesions in tuberculosis meningitis and military tuberculosis treated with streptomycin. *American Journal of Ophthalmology*, v. 32, p. 821-824, 1949.

DOOLEY, K. E.; CHAISSON, R, E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 9, p. 737-746, 2009.

DOOLEY, K. E. et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Baltimore, v. 80, p. 634-639, 2009.

ESPINOSA DE LOS MONTEROS, L. E. et al. Allele-specific PCR method based on pncA and oxyR sequences for distinguishing Mycobacterium bovis from Mycobacterium tuberculosis: intraspecific M. bovis pncA sequence polymorphism. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 36, n. 1, p. 239-42, 1998. Errata no n. 8, p. 2398, Aug. 1998.

FELSENFELD, A. J.; DREZNER, M. K.; LLACH, F. Hypercalcemia and elevated calcitriol in a maintenance dialysis patient with tuberculosis. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 146, p. 1941-1945, 1986.

FOURIE, P. B. et al. Procedures for developing a simple scoring method based on unsophisticated criteria for screening children for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 2, p. 116-123, 1998.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Controle da tuberculose:* uma proposta de integração ensino-serviço. 5. ed. Rio de Janeiro, 2002. 1 CD-ROM.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Guia brasileiro de vigilância epidemiológica*. Brasília, 1998.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Tuberculose:* guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 2002.

GERHARDT, G. et al. Tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 14, p. 137, 1998. Suplemento 1.

GONÇALVES, A. J. R. et al. Revisão de 45 casos de tuberculose miliar em adultos, estudo clínicopatológico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropica*l, Uberaba, v. 4, n. 1, p. 55-68, 1972.

GROSSKOPF, I. et al. Bone and joint tuberculosis: a ten-year review. *Israel Journal of Medical Sciences*, Jerusalem, v. 30, p. 278-283, 1994.

GULER, M. et al. Factors influencing sputem smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. *International Journal of Clinical Practice*, Oxford, v. 61, p. 231-235, 2007.

HELB, D. et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *Journal of Clinical Microbiology,* Washington, DC, v. 48, n. 1, p. 229-237, 2010.

HILLEMANN, D.; RÜSCH-GERDES, S.; RICHTER, E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 45, n. 8, p. 2635-2640, 2007.

HILLEMANN, D.; RÜSCH-GERDES, S.; RICHTER, E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 47, n. 6, p. 1767-1772, 2009.

HOPEWELL, P. C. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology: clinical features, management, and control of tuberculousis. *Clinics in Chest Medicine*, Philadelphia, v. 15, p. 540-547, 1992.

HOPEWELL, P. C.; BLOOM, B. R. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: MURRAY, J. F.; NADEL, J. Á. (Ed.). *Textbook of respiratory medicine*. 2nd. ed. Philadelphia: Saunders, 1988. p. 1094-1160.

HUSSEIN, M. N.; BAKIR, N.; ROUJOULEH, H. Tuberculosis in patients undergoing maintenance dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Oxford, v. 5, p. 584-587, 1990.

JONES, B. E. et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *American Review of Respiratory Disease*, New York, v. 148, p. 1292-1297, 1993.

KALANTRI, S. et al. Bacteriophage based tests for the detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens: a systematic review and meta- analysis. *BMC Infectious Diseases*, London, v. 5, p. 59,2005.

KENT, J. S. et al. Tuberculous Meningitis: A 30: year review. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 17, p. 987-994, 1993.

KNAPP, R. G.; MILLER, M. C. Describing the performance of a diagnostic test. In: KNAPP, R. G.; MILLER, M. C. (Ed.). *Clinical epidemiology and biostatistics*. Baltimore: Willians & Wilkins, 1992. p. 31-52.

KOPPERT, H.; VAN RIJ, G. The phlycten, come back? *Documenta Ophthalmologica*, Hague, v. 52, p. 339-345, 1982.

KRAUT, A. et al. Predictors of positive Tuberculin Skin Test (TST): results after 2-Step TST among health care workers in Manitoba, Canadá. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 39, p. 113-118, 2004.

LARSEN, N. M. et al. Risk of tuberculin skin testconversion among health care workers: occupational versus community exposure and infection. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 35, p. 796-801, 2002.

LEE, E.; HOLZMAN, R. S. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 34, n. 3, p. 365–370, 2002.

LEE, K. S. et al. Utility of Ct in the evaluation of pulmonary tuberculosis in patients without Aids. *Chest*, Park Ridge, v. 110, p. 977-984, 1996.

LIN, H. H.; EZZATI, M.; MURRAY, M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, San Francisco, v. 4, p. e142, 2007.

LINDOSO, A. A. et al. Profile of tuberculosis patients progressing to death, city of São Paulo, Brazil, 2002. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 42, p. 805-812, 2008.

LONNROTH, K. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 8, p. 289, 2008.

LONNROTH, K. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*, New York, v. 375, p. 1814-1829, 2010.

MBOUSSA, J. et al. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics. *Revue Pneumologie Clinique*, Paris, v. 59, p. 39-44, 2003.

MCADAMS, H. P.; ERASMUS, J.; WINTER, J. Á. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *The Radiologic Clinics of North America*, Philadelphia, v. 33, n. 4, p. 655-678, July 1995.

MCCONKEY, S. J. et al. Prospective use of molecular typing of Mycobacterium tuberculosis by use of restriction fragment-length polymorphism in a public tuberculosis-control program. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 34, p. 612-619, 2002.

MCGUINESS, G. et al. High resolution CT findings in miliary lung disease. *Journal of Computer Assisted Tomography*, New York, v. 16, p. 384-390, 1992.

MEIER, T. et al. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Berlin, v. 24, p. 529-536, 2005.

MENZIES, D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 159, p. 15-21, 1999.

MENZIES, D.; TANNENBAUM, T. N.; FITZGERALD, J. M. Tuberculosis: 10: prevention. *Canadian Medical Association Journal*, Ottawa, v. 161, n. 6, p. 717-724, 1999.

MUKHOPADHYAY, A. et al. Prospective study of a new serological test (ASSURE TB Rapid Test) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 10, p. 620-624, June 2006.

MUSSER, J. M. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, DC, v. 8, n. 4, p. 496-514, 1995.

NELSON, L. J.; WELLS, C. D. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 8, n. 5, p. 636-647, 2004.

NUNES, C. et al. Clinical and laboratory characteristics of 62 tuberculous meningoencephalitis cases. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 54, p. 222-226, 1996.

OH, Y. H. et al. High-resolution CT appearence of miliary tuberculosis. *Journal of Computer Assisted Tomography*, New York, v. 18, p. 862-866, 1994.

OPTICAN, R. J.; OST, A.; RAVAIN, C. E. High-resolution compuated tomography in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest*, Park Ridge, v. 102, p. 941-943, 1992.

PALACI, M. et al. Evaluation of mycobacteria growth indicator tube for recovery and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis isolates from respiratory specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 34, p. 762-764, 1996.

PALOMINO, J. C. Newer diagnostics for tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, Philadelphia, v. 12, n. 3, p. 172-178, May 2006.

PERKINS, M. D.; ROSCIGNO, G.; ZUMLA, A. Progress towards improved tuberculosis diagnostics for developing countries. *The Lancet*, New York, v. 367, n. 9514, p. 942-943, 18 Mar. 2006.

QUEZEL-GUERRAZ, N. M. et al. Evaluation of the Speed-oligo® Mycobacteria assay for identification of Mycobacterium spp. from fresh liquid and solid cultures of human clinical samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, New York, v. 68, n. 2, p. 123-131, 2010.

ROSE, D. N. Benefits of screening for latent Mycobacterium tuberculiosis infection. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 160, p. 1513-1521, 2000.

ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A. B. Tuberculose. In: TARANTINO, A. B. *Doenças pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007.

RÜSCH-GERDES, S. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 44, n. 3, p. 688-692, 2006.

SACCHETTINI, J. C.; RUBIN, E. J.; FREUNDLICH, J. S. Drugs versus bugs: in pursuit of the persistent predator Mycobacterium tuberculosis. *Nature Reviews of Microbiology*, v. 6, n. 1, p. 41-52, 2008.

SACKETT, D. L. et al. *Evidence-based medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997.

SANGER, F.; NICKLEN, S.; COULSON, A. R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States Of America*, Washington, DC, v. 74, n. 12, p. 5463-5467, Dec. 1977.

SANT'ANNA, C. C. Formas clínico-radiológicas. In SANT'ANNA, C. C.; BETHLEM, N. *Tuberculose na infância*. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1988. p. 36-52.

SANT'ANNA, C. C. *Tuberculose na infância e na adolescência*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002.

SANT'ANNA, C. C.; HIJJAR, M. A, Recente contribuição da Organização Mundial de Saúde para o controle da tuberculose na infância. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 41, p. 117-120, 2007. Suplemento 1.

SANT'ANNA, C. C.; ORFALIAIS, C. T. S.; MARCH, M. F. B. P. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil, in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 103-105, 2003.

SARMIENTO, O. L. et al. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 41, p. 3233-3240, 2003.

SCHAAF, H. S.; DONALD, P. R.; SCOTT, F. Maternal chest radiography as supporting evidence for the diagnosis of tuberculosis in childhood. *Journal of Tropical Pediatrics*, London, v. 37, p. 223-225, 1991.

SHAFER, R. W. et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodifiency virus infection. *Medicine*, Baltimore, v. 70, p. 384-397, 1991.

SHERIDAN, P. H.; EDMAN, J. B.; STARR, S. E. Tuberculosis presenting as an orbital mass. *Pediatrics*, Evanston, v. 67, p. 874-875, 1981.

SIMON, H. B. et al. Genito-urinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. *American Journal of Medicine*, New York, v. 63, p. 410-420, 1977.

SLAMA, K. et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 11, p. 1049-1106, 2007.

SOMOSKOVI, A. et al. Comparison of recoveries of Mycobacterium tuberculosis using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Lowenstein-Jensen medium. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, DC, v. 38, p. 395-397, 2000.

STEGEN, G.; JONES, K.; KAPLAN, P. Criteria for guidance in the diagnosis. *Pediatrics*, v. 43, n. 2, p. 260-263, 1969.

STEVENSON, C. R. et al. Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health*, London, v. 7, p. 234, 2007.

TEIXEIRA, E.G. et al. Two-step tuberculin skin test and booster phenomenon prevalence among Brazilian medical students. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 12, n. 12, p. 1407–1413, 2008.

TEWATERNAUDE, J. M. et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 63, p. 187-192, 2006.

TORTOLI, E. Standard operating procedure for optimal identification of mycobacteria using 16S rRNA gene sequences. *Standards in Genomic Sciences,* v. 3, p. 145-152, 2010.

TORTOLI, E. et al. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric BACTEC 460TB method and the agar plate method of proportion. *Journal of Clinical Microbiology, Washington*, DC, v. 40, n. 2, p. 607-610, 2002.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV/Aids, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention. Division of Tuberculosis Elimination. Atlanta, 2010.

WANG, Y. H. et al. The high value of high-resolution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,* Paris, v. 7, p. 563-568, 2003.

WATTERSON, S. A.; DROBNIEWSKI, F. A. Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections. *Journal of Clinical Pathology*, London, v. 53, n. 10, p. 727-732, Oct. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis control:* surveillance, planning, financing: WHO report 2007. Geneva, 2007. (WHO/HTM/TB/2007.376).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2013*. Geneva, 2013. (WHO/HTM/TB/2013.11). Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1/>. Acesso em: 25 nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Implementing the WHO stop TB strategy:* a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva, 2008.

ZHANG, H. Q. et al. Association between Fok1 polymorphism in vitamin D receptor gene and susceptibility to spinal tuberculosis in Chinese Han population. *Archives of Medical Research*, México,v. 4, n. 1, p. 46-49, 2010.

IV | Tratamento e prevenção contra a tuberculose

8. Organização e acompanhamento do tratamento

Ana Lourdes da Costa Rocha, Eduardo Pamplona Bethlem, Germano Gerhardt Filho, Hisbello da Silva Campos, Lia Leyla de Menezes, Jorge Alexandre Sandes Milagres, Jorge Luiz da Rocha, Luiz Carlos Corrêa da Silva, Margareth Pretti Dalcolmo, Maria José Procópio, Maria das Graças R. Oliveira, Miguel Aiub Hijjar, Waldir Teixeira Prado e *Walkíria Pereira Pinto*

A tuberculose é uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, desde que obedecidos os princípios da quimioterapia e se assegure que não haja irregularidade e abandono do tratamento. A associação medicamentosa adequada, a dosagem correta, o uso por tempo suficiente e a adesão do paciente ao tratamento são os meios para evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência às drogas, garantindo, assim, a cura do paciente. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são considerados as principais estratégias de controle da TB para reduzir as fontes de infecção e o impacto da doença na comunidade.

Adesão do paciente ao tratamento é uma perspectiva de abordagem que leva em conta certos comportamentos de determinado indivíduo na condição de paciente. Caracterizada como um processo, a questão é complexa, pois não se esgota nos gestos e nas atitudes imediatamente observáveis, sendo parte de um todo comportamental que inclui outras variações significativas de uma cultura para outra, até dentro da mesma cultura, de um segmento cultural para outro e para outros atores sociais.

Promovendo a regularidade do tratamento

No Brasil, o tratamento da TB é gratuito e fornecido pelo SUS. O Ministério da Saúde realiza a compra e a distribuição da medicação em todo o território nacional. Quando o tratamento é realizado corretamente, nos pacientes que adoecem pela primeira vez, a cura é praticamente de 100%. O tratamento tem a duração mínima de seis meses e não pode ser interrompido. Quando não há adesão do paciente e ele o abandona antes de completar esse período, existe grande risco de o bacilo tornar-se resistente às drogas habituais.

A adesão é um processo dinâmico, multifatorial, envolve aspectos comportamentais, psíquicos e sociais, requer decisões compartilhadas e corresponsabilizadas entre o usuário do serviço, a equipe de saúde e a rede social de apoio, com abordagem que atenda às singularidades socioculturais e subjetivas, visando a uma melhor qualidade de vida das pessoas.

Portanto, sendo um processo que implica vínculos (desde o vínculo do paciente com a própria condição até os vínculos sociais), comportamentos e interações que vão muito além das prescrições e do "cumprimento de ordens", a adesão transcende, e em muito, a questão concreta do uso de medicamentos.

Na abordagem da equipe de saúde ao paciente é muito importante considerar seu perfil social, econômico, cultural, os problemas de acesso aos serviços de saúde, a presença de comorbidades e de hábitos nocivos, como o alcoolismo, o tabagismo ou o uso de outras drogas. Todas essas situações podem representar sério obstáculo ao sucesso do tratamento, e cada paciente deve ser avaliado quanto às suas condições para que medidas possam ser tomadas para evitar o abandono e a irregularidade do tratamento.

Para refletir

Como é realizada a abordagem ao paciente com TB em sua Unidade de Saúde?

Eficácia é a virtude ou poder de produzir determinado efeito, em condições normais e sem carecer de outro auxílio. A eficácia de um fármaco é medida em condições ideais de uso – ensaios clínicos controlados, sem influências de outras condições, como, por exemplo, a adesão do paciente ao tratamento.

Na década de 1960, os chamados postulados de Fox descreveram os fatores que influenciariam a resposta ao tratamento da tuberculose. A regularidade no uso dos medicamentos e a eficácia das drogas utilizadas seriam os pontos críticos. Outros fatores, como gravidade da doença, repouso, cuidados de enfermagem, traços psicológicos, dieta, teriam papel menos relevante. Desde então, muitos estudos desenvolvidos em diferentes realidades, inclusive no Brasil, demonstraram, consensual e consistentemente, que a **regularidade do tratamento** (aí incluídos a regularidade das tomadas dos medicamentos, o comparecimento às consultas de acompanhamento e a completude do regime prescrito) é o fator-chave para o sucesso deste. A adesão não depende apenas de fatores relacionados aos pacientes, sendo influenciada por **fatores ligados aos serviços de saúde e sua organização**.

A eficácia esperada do esquema utilizado é complementada pelo desempenho da equipe de saúde, estratégico para favorecer a adesão do paciente ao tratamento. O desempenho da equipe é fundamental na identificação dos fatores que poderiam contribuir para maior risco de abandono (ligados ao próprio paciente ou às condições ambientais ou socioeconômicas em que este vive) e para efetivamente atuar sobre essas circunstâncias.

Estudo desenvolvido em população urbana de duas grandes cidades brasileiras, no fim da década de 1990, revelou um conjunto de atributos que, se somados, representam uma probabilidade acima de 50% de um paciente abandonar o tratamento. São eles: sexo masculino, etnia não branca, situação socioeconômica abaixo da linha de pobreza (classes D e E, de acordo com a Classificação Econômica Brasil), doença pulmonar grave (assim chamados os casos com comprometimento bilateral cavitário) e uso de drogas.

Portanto, a identificação de uma ou mais dessas condições, e outras eventualmente detectadas em cada realidade, exigem uma modalidade de tratamento diferenciada que assegure a adesão e a sua completude. Esse mesmo estudo revelou ainda que parece contribuir para aumentar a adesão o fato de o(a) paciente ter uma comorbidade, ou uma doença anterior, que o(a) faça frequentar com regularidade serviços de saúde para controle e recebimento de medicação, em programas como diabetes e hipertensão arterial. As explicações aventadas seriam que existiria a criação de um hábito adquirido de receber cuidados e medicação com regularidade, ou esses pacientes, por características próprias, já tendo apresentado boa adesão em um tratamento anterior, também apresentariam boa adesão ao tratamento da TB.

O abandono de tratamento tem inúmeras causas, desde o acolhimento insuficiente pelos serviços de saúde até condições próprias do paciente. Enfrentar as causas do abandono é obrigação dos serviços de saúde, que devem acolher o paciente de forma integral, dando-lhe condições de completar seu tratamento. **Quem indica um tratamento deve buscar as condições para o seu sucesso**.

Estratégia DOTS

Em 1993, a OMS declarou a TB uma emergência mundial e passou a recomendar um conjunto de medidas técnicas e gerenciais conhecidas como DOTS. Os princípios do **DOTS** foram primeiramente elaborados para a Tanzânia, no início dos anos de 1990, e a seguir expandidos para outros países da África e Nicarágua. Esses princípios eram baseados nos principais problemas conhecidos e algumas intervenções adequadas para os programas de controle da TB: a busca passiva de casos, a implantação da quimioterapia de curta duração (*shortcourse chemotherapy* – SCC), a adesão dos pacientes ao tratamento, o suprimento adequado de drogas e sistemas de registro. Todas essas medidas eram adotadas pelo Brasil desde o fim da década de 1970, com boa cobertura nacional. A essas propostas foi acrescentada a supervisão da tomada do medicamento.

Nos Estados Unidos, essa estratégia ficou conhecida como *Directly Observed Therapy* (DOT). Em 1994, nasceu a sigla DOTS (*Directly Observed Treatment*), modificando o comumente usado DOT e incluindo um elemento considerado chave da estratégia o **SCC** (*the shortcourse chemotherapy*), esquema de tratamento encurtado para seis meses, em uso no Brasil desde o fim dos anos de 1970, como veremos a seguir. A sigla DOTS é considerada pela OMS uma bandeira para implementar o controle da TB em todo o mundo e preconiza:

- apoio político com financiamento sustentado;
- diagnóstico de casos através de exames bacteriológicos com qualidade;
- tratamento padronizado e supervisionado com apoio de facilidades ao paciente;
- fornecimento e gestão eficaz de medicamentos;
- sistema de monitoramento e avaliação que permita avaliar o impacto das medidas.

Para refletir

Quais os elementos da estratégia DOTS que você reconhece em seu serviço?

No **Plano Global** do **Stop TB 2006-2015**, recomendado pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006b) para 2006 a 2015, a estratégia DOTS foi incorporada à proposta mais abrangente chamada "*Stop TB Strategy*", composta de vários objetivos:

1. Fortalecimento e expansão da estratégia DOTS com qualidade:
   - Comprometimento político com aumento e financiamento sustentável.
   - Detecção de casos por bacteriologia com controle de qualidade.
   - Tratamento padronizado com supervisão e apoio aos pacientes.
   - Sistema efetivo de suprimento de drogas.
   - Sistema de monitoramento, avaliação e de medidas de impacto.

2. Enfrentar a associação TB/HIV, a tuberculose multirresistente e outros desafios:
   - Implemento de atividade para TB/HIV.
   - Prevenir e controlar multidrogarresistência para TB.

- Endereçar ações a populações privadas de liberdade, refugiados e outros grupos de alto risco em situações especiais.

3. Contribuir para o fortalecimento do sistema de saúde:
    - Promover o aumento de cobertura, a qualificação de recursos humanos envolvidos e a melhoria do financiamento, da gestão e do sistema de informação.

4. Implantar e adaptar inovações na abordagem do paciente:
    - Envolver todos os setores da saúde, públicos e privados.
    - Envolver e capacitar pessoas e comunidades na defesa e mobilização social para controle da tuberculose.
    - Promover pesquisas operacionais e de desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e vacinas.

O DOTS se insere na estratégia pactuada nos fóruns internacionais que estabeleceram metas de controle da tuberculose para as próximas décadas:

- Até 2005, detectar através do exame de escarro, pelo menos, 70% dos novos casos de TB com baciloscopia positiva e curar pelo menos 85% deles.
- Até 2015, reduzir em 50% a prevalência e as mortes decorrentes por TB em relação a 1990.
- Até 2050, eliminar a TB como problema de saúde pública (1 caso por milhão de habitantes).

Tratamento Diretamente Observado (TDO)

O TDO é um elemento chave da estratégia DOTS que visa ao fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento e à prevenção da seleção de cepas resistentes aos medicamentos, reduzindo os casos de abandono e aumentando a probabilidade de cura.

Países que não alcançam as metas de curar 85% dos casos diagnosticados e reduzir o abandono para menos de 5% precisam aumentar a qualidade na execução do TDO.

O TDO está indicado para todos os casos de TB e significa mais que ver o paciente deglutir as medicações. É uma oportunidade de promover o vínculo entre o paciente e a equipe de saúde. Para isso, é preciso remover barreiras que dificultam sua realização, tais como organização do

serviço, garantia da acessibilidade do paciente, incentivos nutricionais e demandas sociais.

Para a implementação do TDO, devem-se considerar as seguintes modalidades de supervisão, realizada por profissional da equipe de saúde:

- Domiciliar: observação realizada na residência do paciente ou em local por ele indicado;
- Na Unidade de Saúde: observação realizada em Unidades de Saúde, ambulatoriais ou hospitalares;
- Prisional: observação no sistema prisional;
- Compartilhada: quando o doente é assistido em uma Unidade de Saúde e faz o TDO em outra, mais próxima ao seu domicílio ou local de trabalho.

A escolha da modalidade do TDO a ser adotada deve ser decidida conjuntamente pela equipe de saúde e paciente. É importante observar que o local de administração do medicamento ou a opção por observação não diária deve dizer respeito às dificuldades do paciente e nunca às dificuldades do serviço.

É desejável que o TDO se faça diariamente (de segunda a sexta-feira, com tomada autoadministrada nos fins de semana). No entanto, para fins operacionais, ao término do tratamento, para definir se o tratamento foi diretamente observado, convencionou-se que o paciente deverá fazer o TODO, no mínimo, em 24 tomadas na fase intensiva e 48 tomadas na fase de manutenção (mínimo de três vezes na semana em ambas as fases do tratamento).

Para refletir

Em sua experiência, que fatores do próprio paciente e da Unidade de Saúde poderiam contribuir para uma boa adesão ao tratamento?

Bases bacteriológicas e farmacológicas do tratamento

As bases bacteriológicas e farmacológicas sustentam cientificamente o alto poder de cura dos esquemas padronizados. Alguns conceitos, considerados fundamentais, devem ser do domínio intelectual e prático da equipe de saúde, como persistência bacilar, resistência aos medicamen-

tos, fases de ataque e de manutenção do tratamento, doses e efeitos colaterais dos fármacos em uso. O entendimento desses conceitos dá segurança à atuação dos profissionais, e sua tradução, em linguagem adequada, para as pessoas afetadas pela TB pode melhorar sua adesão.

Bacteriologia da tuberculose

Dentre as diversas características do *M. tuberculosis*, três são importantes para entender o tratamento quimioterápico:

- Aerobiose estrita
- Multiplicação lenta
- Alta proporção de mutantes resistentes

Por necessitar de oxigênio para seu metabolismo, os bacilos se comportam de maneira diferente de acordo com a localização e o tipo de lesão no organismo. No interior dos macrófagos, embora consigam se multiplicar, os bacilos o fazem de forma lenta, em virtude das condições desfavoráveis provocadas pelo pH ácido do meio intracelular, pela ação enzimática das células e pela deficiente oferta de oxigênio. Já em lesões fechadas, caseosas, com pH neutro ou ácido, tendo que acumular uma certa quantidade de oxigênio proveniente do metabolismo tecidual para se multiplicar, o bacilo apresenta crescimento intermitente.

Destaca-se que, em certas áreas dessas lesões, com inflamação aguda e necrose, pode existir uma acidificação provocada por hipóxia, acúmulo de gás carbônico e ácido lático, o que dificulta ainda mais o crescimento bacilar. Esses bacilos, de crescimento lento ou intermitente, das populações intracelulares e das lesões fechadas e onde a ação da droga é mais demorada são denominados de "**persistentes**", sendo responsáveis pelas recidivas. Esses bacilos ficam presentes na doença em **estágio de latência**, um dos grandes desafios no campo do diagnóstico e do tratamento da TB.

Por fim, com a liquefação cáseo e o esvaziamento da lesão, sobretudo nos pulmões com a formação de caverna, o bacilo encontra as condições ideais para sua multiplicação na parede da cavidade formada, tanto pela boa oferta de oxigênio e pelo pH neutro, como pela presença de substâncias nutrientes, apresentando então um crescimento rápido. Nessas lesões, formam-se grandes populações bacilares que, se tratadas inadequadamente, resultam na falência do tratamento pela seleção de "**bacilos resistentes**".

Os medicamentos apresentam diferentes atuações conforme a localização das populações bacterianas. No interior dos macrófagos agem os que

melhor se difundem no meio intracelular e atuam em pH ácido, no caso a rifampicina (R), a pirazinamida (Z) e o etambutol (E). Nas lesões fechadas, em que o crescimento bacilar é intermitente, a droga mais efetiva e de maior rapidez de ação é a R, sendo a atuação da isoniazida (H) mais lenta e demorada. Na parede cavitária, as ações da rifampicina, da isoniazida e da estreptomicina (S), que só age em pH neutro, são boas. Um resumo dessas características é apresentado no Quadro 1 e na Figura 1.

Quadro 1 – Síntese das características do *M. tuberculosis*

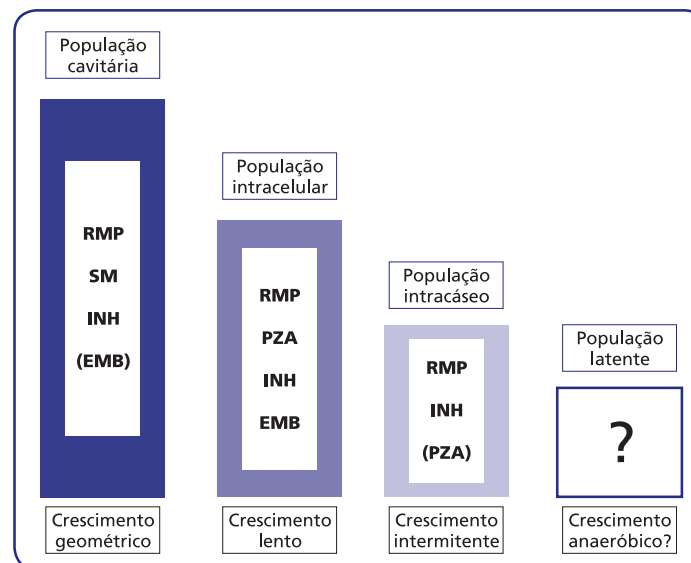
Localização	Característica bacilar	Justificativa	Atuação medicamentosa
Intracelular (macrófagos)	Crescimento lento	pH ácido Ação enzimática celular Baixa oferta de oxigênio	Rifampicina Pirazinamida Isoniazida Etambutol
Lesão caseosa (fechada)	Crescimento intermitente	pH neutro ou pH ácido pela necrose tecidual (hipóxia), acúmulo de CO2 e ácido lático	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida
Parede da cavidade pulmonar	Crescimento geométrico	pH neutro Boa oferta de oxigênio Presença de substâncias nutrientes	Rifampicina Isoniazida Estreptomicina Etambutol

Figura 1 – Populações bacilíferas e atividade das drogas antituberculosas

População cavitária
RMP
SM
INH
(EMB)
Crescimento geométrico

População intracelular
RMP
PZA
INH
EMB
Crescimento lento

População intracáseo
RMP
INH
(PZA)
Crescimento intermitente

População latente
?
Crescimento anaeróbico?

Fonte: Melo (1996).

Multiplicação lenta

Na medida em que seu metabolismo é direcionado para a construção da cápsula lipídica e se faz em detrimento da construção proteica celular, o bacilo apresenta uma contradição entre conteúdo (citoplasma) e continente (cápsula), tornando lenta sua divisão celular. Por encontrar dificuldades de penetração através da cápsula, os medicamentos só agem durante o metabolismo ativo, ou seja, quando da divisão bacilar. Desse modo, quanto mais lento o metabolismo, mais demorada, também, será a atividade medicamentosa. No estado de infecção sem doença e sem atividade bacilar, os medicamentos não apresentam atividade. Essa característica do bacilo determina uma evolução crônica para a doença e exige um tempo maior de tratamento.

Alta proporção de mutantes resistentes

A quimioterapia para tuberculose, quando corretamente prescrita e administrada, cura quase 100% dos casos nunca tratados e com cepa de *M. tuberculosis* sensível a todos os medicamentos.

O *M. tuberculosis* apresenta uma frequência variável de mutantes naturalmente resistentes às drogas, de acordo com cada uma delas. São extremamente raros para a rifampicina (1 em cada 10 milhões), menos raros para o etambutol, a isoniazida e a estreptomicina (1 em cada 100 ou 10 mil) e mais frequentes para a etionamida (Et) e a pirazinamida (Z) (1 em cada mil). Esta **resistência natural** aos medicamentos se deve a mutações genéticas e que existem previamente à exposição aos mesmos.

Tratamentos inadequados, tomadas irregulares, interrupção antes do prazo recomendado (abandono) ou com doses abaixo das indicadas favorecem a seleção de cepas resistentes aos medicamentos, constituindo a chamada **resistência adquirida**.

Bacilos multirresistentes são, quase sempre, produtos de tratamentos inadequados, podendo ser um indicativo de má qualidade da assistência.

A **atividade bactericida** dos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose mede a velocidade com a qual os bacilos são mortos na fase inicial do tratamento e é definida como a proporção de culturas de escarro negativas dois meses após o início da quimioterapia. A **atividade esterilizante** mede a capacidade de eliminar os poucos bacilos restantes e é definida pela proporção de recidivas que ocorrem após o término do tratamento. O Quadro 2, a seguir, apresenta um resumo do grau de eficácia dos principais medicamentos usados no tratamento da TB.

Quadro 2 – Eficácia dos principais medicamentos para o tratamento da tuberculose

Grau	Prevenção de resistência	Atividade bactericida precoce	Atividade esterilizante
Alto	Isoniazida Rifampicina	Isoniazida	Rifampicina Pirazinamida
Baixo	Pirazinamida	Estreptomicina Pirazinamida Etionamida	Estreptomicina Tioacetazona Etambutol

Bacilos resistentes, além de exigirem medicamentos diferentes dos anteriormente utilizados, podem ser transmitidos para outros indivíduos que, mesmo sem qualquer tratamento prévio, já apresentarão cepas resistentes, ou seja, com **resistência primária**.

Quadro 3 – Tipos de resistência do *Mycobacterium tuberculosis*

Resistência natural – Por mutação genética ocorrida ao acaso.
Resistência adquirida – Por seleção de germes resistentes por quimioterapia de baixa potência, por irregularidade ou por abandono.
Resistência primária – Por transmissão de bacilos selecionados pela resistência adquirida para pacientes sem tratamento anterior.

Resumindo, o bacilo pode manifestar resistência, quando não exposto anteriormente às drogas antituberculose, por resultado de mutação randômica (resistência natural) ou pela utilização inadequada dos fármacos prescritos, por abandono ou irregularidade da terapêutica (resistência adquirida), favorecendo a emergência de cepas resistentes. Estas podem infectar pessoas não tratadas anteriormente, levando ao aparecimento de formas clínicas multirresistentes por resistência primária.

Para refletir

Dentre as características do bacilo, quais as que mais contribuem para a manutenção da TB em nosso meio?

Fases do tratamento e persistência bacteriana

Para prevenir a falência do tratamento associam-se drogas de alto poder bactericida na fase inicial do tratamento – fase intensiva ou de ataque.

Consegue-se, assim, reduzir rápida e drasticamente a população bacilar e a proporção de mutantes resistentes, além de se assegurar eliminação de germes com resistência primária. O prolongamento da terapia – fase de manutenção – tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes e a prevenção de recidivas.

Figura 2 – Crescimento bacilar e fases do tratamento

Crescimento geométrico

Tratamento prolongado e bifásico

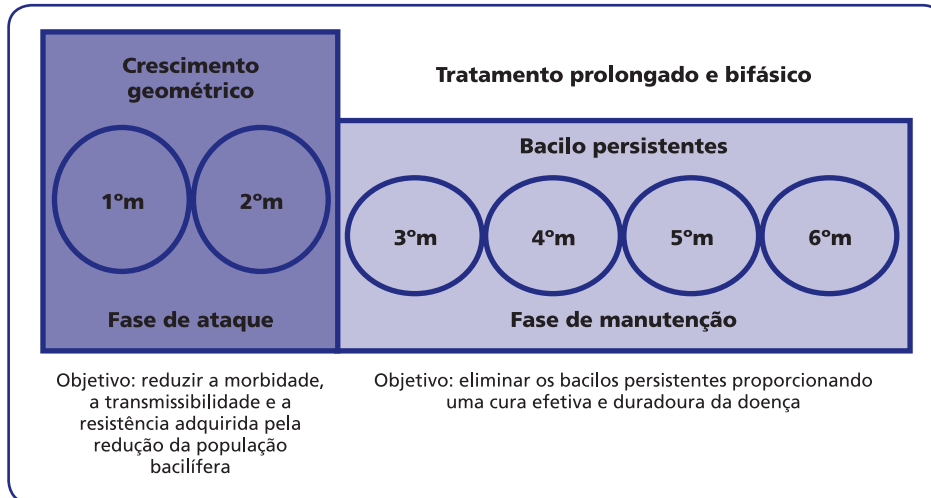
Bacilo persistentes

1ºm **2ºm** **3ºm** **4ºm** **5ºm** **6ºm**

Fase de ataque

Fase de manutenção

Objetivo: reduzir a morbidade, a transmissibilidade e a resistência adquirida pela redução da população bacilífera

Objetivo: eliminar os bacilos persistentes proporcionando uma cura efetiva e duradoura da doença

Fonte: Melo (1996).

Os inquéritos de resistência bacilar propiciam uma visão do rendimento dos esquemas utilizados no país. A eficácia dos esquemas de primeira linha está vinculada aos níveis de resistência primária. A resistência adquirida reflete a qualidade dos esquemas utilizados, e, por fim, os níveis da resistência múltipla mostram a qualidade do sistema de saúde e a necessidade da existência de esquemas de tratamento de reserva.

A rifampicina e a isoniazida são reconhecidas como a dupla de maior poder bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Sua utilização associada, e hoje praticamente universal, permitiu o sucesso e a tolerabilidade do tratamento em pacientes com resistência à S, à H e a outras drogas. Está demonstrado que, quando se observa resistência à rifampicina, na vigência de resistência concomitante à isoniazida, a probabilidade de sucesso nos tratamentos diminui substancialmente.

Nos Estados Unidos, no início da era quimioterápica, 1% a 3% dos pacientes apresentavam bacilos resistentes a uma única droga. No período de 1982 a 1986, a resistência primária era de 8,8% a pelo menos uma droga antituberculose e de 23% a resistência adquirida a uma ou mais medicações. No Brasil, apesar de ainda permanecerem baixas as taxas de resistência primária, as formas resistentes ao tratamento têm merecido especial

As baixas taxas de resistência primária no Brasil já foram abordadas no Capítulo 5 – "Epidemiologia da tuberculose".

atenção, havendo-se desenvolvido inquéritos nacionais e ensaios clínicos de tratamento das formas multirresistentes. Esses estudos, de modo geral, como seria de se esperar, revelaram que este tipo de resistência resulta, principalmente, das altas taxas de abandono e de irregularidade no tratamento original, observadas na maioria dos estados.

Para refletir

Qual a situação de TBMDR em seu serviço? Quais os fatores que influenciam a situação encontrada?

O que você tem feito em relação à TBMDR?

Medicamentos antituberculose

Os medicamentos antituberculose utilizados atualmente estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 – Grupos farmacológicos e medicamentos para o tratamento da TB

Grupo	Medicamentos
Grupo 1 – Orais de primeira linha	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol
Grupo 2 – Injetáveis	Estreptomicina, Amicacina, Canamicina e Capreomicina
Grupo 3 – Fluoroquinolonas	Ofloxacina, Levofloxacina e Moxifloxacina
Grupo 4 – Orais de segunda linha	Etionamida ou Protionamida, Cicloserina ou Terizidona e PAS
Grupo 5 – Eficácia menor ou não recomendados para uso de rotina	Clofazimina, Linezolida, Amoxicilina + Clavulanato, Tiacetazona, Imipenem, Isoniazida em altas doses e Claritromicina

Mecanismo de ação das drogas

Os medicamentos antituberculose agem sobre o BK interferindo em seu sistema enzimático ou bloqueando a síntese proteica. A interferência no metabolismo bacteriano pode se dar em diferentes níveis. A rifampicina (R) bloqueia a RNA-transferase, no momento da replicação do DNA, quando este informa, através do RNA-mensageiro, o modelo de construção proteica para o ribossoma. A isoniazida (H) interfere na formação do ácido gama-aminobutírico (Gaba), no ciclo de Kroebs, durante a construção das proteínas, seja na formação do DNA ou na do RNA. A estreptomicina (S) e outros aminoglicosídeos agem no setor 30S dos ribossomas, alterando a formação de proteínas da parede celular. Os quinolônicos atuam no DNA, bloqueando a DNA-girase, responsável

pelo enrolamento das cadeias nas fases iniciais da divisão. Idealmente, o esquema medicamentoso deve ser composto por fármacos que atuem em diferentes momentos do metabolismo bacteriano, aumentando a chance de destruir os bacilos.

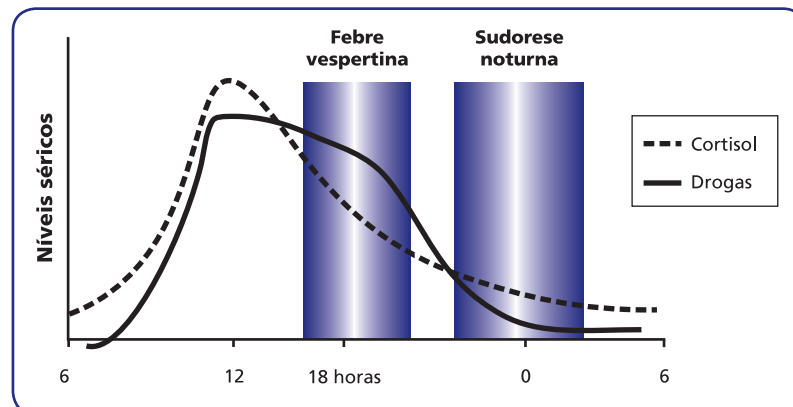
Ritmo circadiano, multiplicação bacilar e ação dos medicamentos

O metabolismo bacilar é influenciado pela cortisona. O nível do cortisol plasmático do corpo humano varia durante o ritmo circadiano do metabolismo. Nos indivíduos de hábitos diurnos, ele começa a subir em torno das 6 ou 7 horas da manhã, alcançando sua plenitude em torno de 11 e 12 horas e caindo aos mais baixos níveis pela madrugada. Assim, é bastante provável que, em sua evolução natural, o bacilo sofra influências deste ritmo de produção hormonal, tal como ocorre em outras doenças, alcançando o seu melhor metabolismo após o meio-dia.

Na tuberculose, os medicamentos atuam tanto **por nível**, ou seja, mantendo um nível sérico constante, como principalmente **por pico**, no momento do ponto máximo de sua concentração. O desejável é que se alcance o pico de concentração dos medicamentos no momento de maior intensidade metabólica dos bacilos, quando são mais suscetíveis à ação dos medicamentos. Isso se obtém administrando-os nas primeiras horas da manhã, considerando que seus níveis sanguíneos máximos se estabelecem entre 2 e 4 horas.

A biodisponibilidade está relacionada à concentração sérica do metabólito ativo dos medicamentos capaz de atuar sobre os bacilos, podendo ser definida pela Concentração Mínima Inibitória (MIC) ou pela Concentração Mínima Bactericida (MBC). A segurança do medicamento se estabelece pela relação entre a dose usual e a dose tóxica. As de melhor biodisponibilidade e as mais seguras são a R e a H. Com exceção da S, praticamente todos os medicamentos empregados na tuberculose são metabolizados no fígado, porém variam quanto à excreção. A R, a H e a Z têm maior excreção hepática e menor excreção renal. Já a S é de exclusiva excreção renal e o E é quase totalmente excretado pelos rins. Esse conhecimento tem importância frente ao aparecimento de efeitos colaterais ou em determinadas situações, como no caso de hepatopatas ou nefropatas.

Acresce ainda que estudos de farmacocinética da rifampicina revelaram que sua absorção diminui substantivamente com a ingestão concomitante de alimentos e se altera com o uso de antiácidos, levando à menor concentração sérica. Por essa razão a recomendação universal é que ela seja tomada sempre em jejum, em qualquer regime ou esquema de tratamento.

Figura 3 – Ritmo circadiano, multipicação bacilar e ação dos medicamentos – modelo provável

Fonte: Melo (1996).

Vias de administração

De acordo com sua absorção, os medicamentos podem ser administrados por via oral ou parenteral. Os de uso oral, como a R, a H, a Z e o E, são mais cômodos do que os injetáveis, como os aminoglicosídeos.

A potência dos medicamentos pode ser medida por seus níveis de difusão sérica e tecidual. A isoniazida e a rifampicina são os de melhor difusão tecidual, alcançando concentração sérica máxima (pico sérico) 2 a 4 horas depois de ingeridas. Para a eliminação dos germes persistentes e para a esterilização das lesões, a capacidade de penetração nos macrófagos assume importância capital. A rifampicina, a pirazinamida e o etambutol penetram no macrófago.

Também o pH do meio pode interferir na ação dos medicamentos. A pirazinamida, cujo componente ativo é o ácido pirazinoico, tem uma boa atuação em pH ácido (interior do macrófago e nas zonas acidificadas de inflamação aguda das lesões fechadas). A estreptomicina, por sua vez, só age em pH neutro presente nas paredes das lesões cavitárias.

Três regras básicas dos esquemas de tratamento

Considerando o exposto e as conclusões dos diversos estudos sobre o tema, pode-se concluir que algumas regras devem ser seguidas na formulação de esquemas terapêuticos contra a tuberculose:

- Primeira – **Associar pelo menos três medicamentos** que combinem ação sobre diferentes sítios de lesão e sobre diferentes fases do metabolismo bacteriano, pelo menos na fase de ataque.

- Segunda – **Tempo prolongado de tratamento**, visando atingir os bacilos em crescimento lento/intermitente. Apenas esquemas que contenham a rifampicina podem ser usados por 6 meses; qualquer outro implica tempo de tratamento de 12 meses.
- Terceira – **Regularidade na tomada da medicação** para manter as concentrações necessárias sobre a população bacilar.

Monitoração do tratamento

Monitorar a resposta ao tratamento é uma ação das mais importantes no controle da TB. No caso dos bacilíferos, o controle do tratamento deve sempre ser feito por baciloscopias mensais de escarro. Idealmente, durante todos os seis meses de quimioterapia, deve ser colhida amostra de escarro para exame bacteriológico direto (pesquisa de Baar). A maioria dos pacientes, a partir do terceiro ou do quarto mês de tratamento, não tem mais escarro abundante, mas, mesmo assim, deve-se tentar a coleta de espécime para o exame. Para tal, pode-se induzir a tosse e a expectoração através de nebulização com solução salina hipertônica, método que tem mostrado bom rendimento.

Deve-se estar atento, também, aos fenômenos tóxicos da terapia, como, por exemplo, a presença de sinais clínicos indicativos de comprometimento hepático, visual, articular e nervoso, segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. (BRASIL, 2011).

Para refletir

Qual a importância, para a saúde pública, da monitoração do tratamento através dos exames mensais de escarro?

Esquemas de tratamento

No Brasil, os esquemas medicamentosos para o tratamento da TB obedecem a um sistema de tratamento normatizado pelo Ministério da Saúde.

Figura 4 – Charge sobre o plano de Oswaldo Cruz para combater a tuberculose no Rio de Janeiro

NO CAES PHAROUX: O MESSIAS DOS TISICOS

Oswaldo Cruz: – Ao pisar de novo a querida terra carioca – salvem pluribus in qualitate!

Orador dos tuberculosos: – Coroado pelos louros da victoria contra a febre amaralla ... (*tosse*) e pelo sol da gloria universal... conquistado pelo teu saber, na Europa e na America... (*tosse*) tu não és mais o homem odiado pela rotina do chiqueiro... (*tosse*) o nosso Messias... (tosse) o salvador sanitario do nome do Brazil... (*tosse*) Mas para que a tua gloria seja completa... (*tosse*) os desta capital da tuberculose (*muita tosse*) esperam que tu os transformes em outros tantos Chicos Redondos! (*tosse convulsa*)

Oswaldo Cruz: – Venho disposto a isso, e só sinto que a minha prophylaxia não se estenda ás algibeiras do povo, para exito do meu plano!...

Fonte: Edgar Cerqueira Falcão (1971).

Breve histórico da quimioterapia no Brasil

Em 1907, Oswaldo Cruz, então Diretor-Geral de Saúde Pública, iniciou a primeira ação pública efetiva contra a doença no Brasil. Em 1920, criou-se a Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose, priorizando a descoberta e o tratamento adequado dos doentes. A seguir, em 1926, o Departamento Nacional de Saúde Pública criou ações profiláticas, hospitalares, "dispensariais" e laboratoriais, coordenadas pelo Setor Público. Na década de quarenta do século XX, ainda na era pré-quimioterapia, a estratégia adotada para o controle da doença era de um leito para cada óbito por tuberculose, já que o tratamento era hospitalar, preferencialmente por pneumotórax e outras técnicas cirúrgicas. Pela impossibilidade de se atingir a meta, optou-se por dispensários, unidades ambulatoriais responsáveis pelo diagnóstico e tratamento da tuberculose. Datam de então a obrigatoriedade do exame radiológico periódico e a vacinação BCG oral para todos os recém-nascidos.

A estreptomicina foi descoberta em 1944, a seguir a isoniazida e o ácido para-amino-salicílico (PAS). Com drogas efetivas contra o BK, o panorama transformou-se. A partir da década de sessenta do século XX, foi possível ▸

assegurar cura para a maior parte dos doentes que cumpriam o esquema terapêutico corretamente, ao contrário do que ocorria na era pré-quimioterapia, quando a mortalidade por tuberculose era de 50% a 60%.

No final dos anos de 1940 e nos anos de 1950 algumas formulações marcaram o rumo do programa da tuberculose. Em 1947, a Sociedade Brasileira de Tuberculose (SBT) recomendou prioridade ao tratamento ambulatorial nos dispensários, enquanto o poder público, através da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), fundada em 1946, aumentava os leitos de tuberculose em 30% no país, entre 1946 e 1950. A ampliação populacional e territorial da ação contra a tuberculose aumentou o número de doentes identificados, o tempo médio de hospitalização e, consequentemente, elevou os custos do tratamento da doença. Priorizou-se, então, a ação "dispensarial", tornando o diagnóstico e o tratamento mais precoces. A partir de então, a CNCT equipou os dispensários, aumentou seu número e interiorizou as ações de Unidades Móveis.

No final da década de cinquenta do século XX, foi detectado o primeiro grande problema em relação à efetividade da quimioterapia antituberculose. Estudo do Laboratório Central de Tuberculose, realizado em 1959, mostrou resistência a, pelo menos, dois medicamentos em 68% dos doentes hospitalizados e em 66% dos tratados ambulatorialmente. Tal resistência, aliada à mortalidade hospitalar elevada, com baixos percentuais de alta por cura, e ao alto custo da hospitalização, fez com que a CNCT promovesse a definição de normas padronizadas para o combate à doença. Em razão dessa estratégia foi organizado o sistema de notificação/informação, fundamental para o conhecimento da magnitude do problema e dos efeitos das ações executadas.

A partir de 1964, com os resultados desfavoráveis da quimioterapia, passou-se a classificar o doente de acordo com o prognóstico de recuperação: VT – virgem de tratamento e sensível às drogas; PS – provavelmente sensível às drogas; C1 – crônico passível de recuperação cirúrgica; C2 – crônico grave não passível de recuperação cirúrgica. Data desse ano a introdução do tratamento padronizado em todo o país. O esquema era composto pela estreptomicina (S), pela isoniazida (H) e pelo ácido para-amino salicílico (PAS) e tinha uma duração de 18 meses, sendo indicado para os PS (pacientes sensíveis). Para os crônicos, foram definidos esquemas de segunda linha e de reserva, compostos pelo etambutol (E), etionamida (Et), pirazinamida (Z), viomicina (V), capreomicina (CM) e outros medicamentos.

Em 1965, o tempo de tratamento foi reduzido para 12 meses (3SHP / 3HP / 6H), e o retratamento, com 4EZEt / 8EEt ou Z. Deve-se ressaltar que o Brasil foi o primeiro país no mundo a utilizar regimes com 12 meses de duração de forma padronizada. A avaliação dos resultados do tratamento ambulatorial, realizada de 1966 a 1968, revelou que cerca de 69% dos ▸

doentes se curavam, 14% abandonavam o tratamento, 6% tornavam-se crônicos e 3% morriam. Os demais (8%) enquadravam-se em outras situações. Em 1971, o esquema terapêutico padronizado de primeira linha foi modificado, passando a ser composto pela estreptomicina(S), pela isoniazida (H) e pela tioacetazona (T) (3SHT/ 9HT).

Em 1979, o Brasil preconizou um sistema de tratamento para a TB composto pelo Esquema I (2RHZ/4RH) para os casos novos; Esquema I reforçado (2RHZE/4RHE) para retratamentos; Esquema II (2RHZ/7RH) para a forma meningoencefálica; e Esquema III (3SZEEt/9EEt) para falência. O esquema encurtado é eficaz e menos tóxico, apesar de 20 vezes mais caro que o anterior. Entretanto, seu uso, associado a uma política racional de redução de hospitalizações, trouxe economia significativa de recursos, possibilitando sua implementação em todo o país, de forma pioneira em todo o mundo.

Em 1997, realizou-se o primeiro inquérito nacional de resistência aos medicamentos anti-TB cujos resultados ratificaram a indicação do uso do Esquema I, com base nas taxas de resistência observadas aos principais medicamentos padronizados no país.

Em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, juntamente com o seu comitê técnico assessor, reviu o sistema de tratamento da TB no Brasil. Com base nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos anti-TB, que mostrou aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4% para 6,0%), introduziu o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do Esquema Básico, para adultos e adolescentes, cujo objetivo principal é proteger a rifampicina, evitando-se o aumento de casos multirresistentes. A apresentação farmacológica desse esquema passa a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg e E 275 mg. Para as crianças (abaixo de 10 anos) permanece a recomendação do Esquema RHZ.

Outras mudanças no sistema de tratamento da tuberculose são a extinção do Esquema I reforçado e do Esquema III.

Para todos os casos de retratamento será solicitada cultura, identificação e teste de sensibilidade, iniciando-se o tratamento com o Esquema Básico, até o resultado desses exames.

Os casos que evoluem para falência do tratamento devem ser criteriosamente avaliados quanto a histórico terapêutico, adesão aos tratamentos anteriores e comprovação de resistência aos medicamentos. Tais casos receberão o Esquema Padronizado para Multirresistência ou Esquemas Especiais individualizados, segundo a combinação de resistências apresentadas pelo teste de sensibilidade. ■

Para refletir

Quais as principais consequências de o Brasil ter implantado, desde 1979, o esquema de curta duração padronizado e gratuito em nível nacional?

Esquema Básico para adultos e adolescentes (EB) (2RHZE/4RH)

Indicação

- Casos novos adultos e adolescentes (> 10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não por HIV.
- Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em adultos e adolescentes (> 10 anos), exceto a forma meningoencefálica.

Quadro 5 – Esquema Básico para adultos e adolescentes (EB) (2RHZE/4RH)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4RH Fase de Manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 kg a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36 kg a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Obs.: o esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes e está recomendado o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante a gestação pela toxicidade neurológica (devida à isoniazida) no recém-nascido.

* As apresentações em comprimidos de rifampicina/isoniazida de 150/75 mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

Fonte: Brasil (2011).

Esquema Básico 2RHZ/4RH para criança (EB) (2RHZ /4RH)

Indicação

- Casos novos de crianças (< 10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não pelo HIV.
- Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em crianças (< 10 anos), exceto a forma meningoencefálica.

Quadro 6 – Esquema Básico 2RHZ/4RH para criança (EB) (2RHZ /4RH)

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do doente			
		Até 20 kg	>21 kg a 35 kg	>36 kg a 45 kg	>45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2RHZ Fase de ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	300
	Z	35	1.000	1.500	1.500
4RH Fase de manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	300

Fonte: Brasil (2011).

Observações sobre o tratamento

Os medicamentos deverão ser administrados preferencialmente em jejum (uma hora antes ou duas horas após o café da manhã), em uma única tomada, ou em caso de intolerância digestiva, com uma refeição.

O tratamento das formas extrapulmonares (exceto a meningoencefálica) terá a duração de seis meses, assim como o tratamento dos pacientes coinfectados com HIV, independentemente da fase de evolução da infecção viral. Em casos individualizados, cuja evolução clínica inicial não tenha sido satisfatória, com o parecer emitido pela referência, o tratamento poderá ser prolongado na sua segunda fase, como nos casos a seguir:

- Aparecimento de poucos bacilos no exame direto do escarro do quinto ou sexto meses, isoladamente, o que pode não significar falência do esquema, em especial se acompanhado de melhora

clínica e radiológica. Nesse caso, o paciente será seguido com exames bacteriológicos. O tratamento, se preciso, será prolongado por mais três meses, período em que o caso deve ser redefinido ou concluído.

- Pacientes com escarro negativo e evolução clínica e radiológica insatisfatória – o prolongamento do tratamento por mais três meses pode ser uma opção para evitar mudanças precipitadas para esquemas mais longos e de menor eficácia. Deve-se consultar uma unidade de referência antes de se decidir por este prolongamento.
- Paciente com formas cavitárias, que permaneçam com baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tratamento, poderão ter a segunda fase do seu tratamento prolongada para nove meses (observando que a solicitação de cultura e teste de sensibilidade é mandatória nesses casos).
- Monorresistência à R ou à H – a manutenção do Esquema Básico com prolongamento da segunda fase do tratamento para sete meses poderá ser considerada quando a monorresistência for identificada na fase de manutenção do tratamento. Para tanto, deve ser realizada criteriosa avaliação da evolução clínica, bacteriológica, radiológica, adesão e história de tratamento anterior para tuberculose em unidade de referência terciária ou orientada por ela.
- HIV/Aids.

Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (EM)

Indicação

- Casos de TB na forma meningoencefálica em casos novos ou retratamento em adultos e adolescentes (>10 anos).

Quadro 7 – Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (EM)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	

Quadro 7 – Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (EM) (cont.)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
7RH Fase de Manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 kg a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	7
		36 kg a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Fonte: Brasil (2011).

* As apresentações em comprimidos de rifampicina/isoniazida de 150/75 mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

Obs.: 1. Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema para a forma meningoencefálica.

2 . Na meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticosteroide ao esquema anti-TB: prednisona oral (1-2 mg/kg/dia) por quatro semanas ou dexametasona intravenosa nos casos graves (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes.

3. A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

4. Para a forma meningoencefálica da tuberculose em criança, utilizar o Esquema Básico para crianças, prolongando-se a fase de manutenção.

Acompanhamento da evolução da doença em adultos

1. Realização mensal da baciloscopia de controle, nos casos de TB pulmonar, sendo indispensáveis as dos segundo, quarto e sexto meses, no Esquema Básico. Em casos de baciloscopia positiva no fim do segundo mês de tratamento, solicitar cultura para micobactérias com identificação e teste de sensibilidade. Quando o paciente referir que não tem expectoração, o profissional da saúde deve orientá-lo sobre como obter a amostra de escarro e fazer com que ele tente, repetidamente, em sua presença, fornecer material para exame. Nessa situação o escarro pode ser induzido pela inalação de solução salina a 9% por 15 minutos, seguida por tapotagem, respeitando-se as medidas de biossegurança recomendadas (ver item “Biossegurança”, no Capítulo 9).

2. Acompanhamento clínico mensal visando à identificação de queixas e sinais clínicos que possam avaliar a evolução da doença após a introdução dos medicamentos e a detecção de manifestações adversas com seu uso. É importante que seja realizado monitoramento do peso do paciente com eventual ajuste de dose dos medicamentos prescritos. Nas unidades com recursos de exame radiológico, este pode ser utilizado periodicamente a partir do segundo mês de tratamento, para acompanhar a regressão ou o agravamento das lesões na forma pulmonar da doença, em especial na ausência de expectoração.
3. Pacientes inicialmente bacilíferos deverão ter, pelo menos, duas baciloscopias negativas para comprovar cura, uma na fase de acompanhamento e outra ao término do tratamento.

Tuberculose multirresistente

Na década de quarenta do século XX, com a descoberta da estreptomicina e o seu uso no tratamento da tuberculose, o fenômeno da resistência bacilar foi identificado. Esse fenômeno ocorre naturalmente pelo mecanismo de mutação genética do *Mycobacterium tuberculosis*, no seu processo de multiplicação, principalmente em ambientes com condições favoráveis de nutrição, oxigenação e pH, tal qual ocorre no interior da cavidade pulmonar.

A resistência aos fármacos anti-TB é classificada em:

- Resistência natural – surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo (ver Quadro 8 a seguir).
- Resistência primária – verifica-se em pacientes nunca tratados para TB, contaminados por bacilos previamente resistentes.
- Resistência adquirida ou secundária – verifica-se em pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos. As principais causas do surgimento da resistência adquirida são: esquemas inadequados; uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou falta temporária de medicamentos. (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; MITCHINSON, 1998; ISEMAN, 1999).

Quadro 8 – Resistência natural do *M. tuberculosis*

Medicamentos	Proporção de bacilos naturalmente resistentes	Genes envolvidos
Rifampicina	1:100.000.000	rpoB
Isoniazida	1:1.000.000	katG, inhA, kasA, oxiR, ahpC
Etambutol	1:100.000	embC, A, B (B + importante)
Estreptomicina	1:10.000	RPOc, RRS, STRa, Es12
Etionamida	1:1.000	inhA (?)
Pirazinamida	1:1.000	pncA

Fonte: Adaptado de Canetti et al. (1969); Natal (2000); Barco e Cardoso (2003).

De acordo com o padrão de resistência do bacilo da tuberculose identificado pelo teste de sensibilidade, classificam-se as resistências em:

- Monorresistência – resistência a um fármaco anti-TB.
- Polirresistência – resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida.
- Multirresistência – resistência a, pelo menos, rifampicina e isoniazida – MDR.
- Resistência extensiva (XDR – do inglês, *extensively drug resistant*) – resistência a rifampicina e isoniazida acrescida à resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).

A maioria dos casos de multirresistência no mundo é adquirida por tratamentos irregulares e abandono. No Brasil, 95% dos casos de resistência notificados são adquiridos dessa forma, sendo que mais da metade tem um histórico de três ou mais tratamentos prévios para TB, com lesões cavitárias bilaterais em 65% dos casos, e coinfecção pelo HIV de 7% (BRASIL, 2007). Para o tratamento desses casos, é necessário o uso de medicamentos injetáveis e de fármacos de reserva, com duração de 18 a 24 meses, cuja efetividade é de aproximadamente 66%.

O problema do abandono persistente do tratamento da TB sensível ou resistente merece ser mais bem avaliado e deve envolver os profissionais da saúde (incluindo a saúde mental), a sociedade civil, os profissionais do Judiciário e de outros setores do Governo, principalmente porque abandonos sucessivos e/ou recusas reiteradas em submeter-se aos tratamentos preconizados podem levar ao desenvolvimento de bacilos extensivamente resistentes. A associação com uso de drogas ilícitas e

alcoolismo muitas vezes está presente. Estratégias diferenciadas devem ser adotadas, visto que os pacientes colocam em risco a saúde dos seus contatos e da sociedade pela transmissão desses bacilos, que poderão causar uma doença praticamente incurável, até que novos medicamentos sejam disponibilizados.

Para refletir

Em sua opinião, que fatores foram responsáveis pelo surgimento da tuberculose multirresistente?

Monorresistência e polirresistência

Tratamentos com Esquema Básico em pacientes infectados por bacilos que apresentem mono ou polirresistência têm sido associados a aumento do risco de recidiva, falência e ampliação do padrão de resistência, incluindo o desenvolvimento de multirresistência. Não existem evidências baseadas em ensaios clínicos randomizados e controlados para a indicação dos melhores esquemas nessas situações. As recomendações são fundamentadas nos princípios gerais da microbiologia e terapêutica para TB, em estudos observacionais e na opinião de especialistas.

Quando houver a indicação de mudança de esquema, essa escolha deverá ser a melhor associação com medicamentos mais eficazes e alta probabilidade de cura. A necessidade de mudança de esquema e a escolha da melhor associação medicamentosa serão avaliadas por profissionais experientes no manejo de medicamentos de segunda linha. Portanto, as unidades de referência para TB resistente, diretamente ou por meio de parecer, devem definir a conduta nesses casos.

Se a monorresistência à rifampicina ou à isoniazida for identificada durante a fase intensiva do Esquema Básico, deve-se recomeçar novo esquema indicado. Se for identificada durante a fase de manutenção, prolongar o uso de RH na segunda fase para sete meses, desde que o paciente tenha a adesão ao tratamento comprovada, corroborada por evolução clínica, bacteriológica e radiológica satisfatória. Em caso de adesão duvidosa ao tratamento, persistência de sinais e sintomas, demora na negativação bacteriológica, ou sua persistência, e imagem radiológica de doença em atividade, reiniciar novo esquema.

Para os casos portadores de bacilos polirresistentes, independentemente da fase em que o tratamento com Esquema Básico se encontre, também deve ser reiniciado novo esquema, conforme as indicações do quadro a seguir.

Quadro 9 – Conduta frente a mono e polirresistência

Padrão de resistência	Esquema indicado	Observações
Isoniazida	2RZES/4RE	-
Rifampicina	2HZES/10HE	A estreptomicina poderá ser substituída por uma Fluoroquinolona, que será utilizada nas duas fases do tratamento.
Isoniazida e pirazinamida	2RESO/7REO	A levofloxacina poderá substituir a ofloxacina.
Isoniazida e etambutol	2RZSO/7RO	A levofloxacina poderá substituir a ofloxacina.
Rifampicina e pirazinamida	3HESO/9HEO	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva. A fase de manutenção também pode ser prolongada por 12 meses.
Rifampicina e etambutol	3HZSO/12HO	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva.
Isoniazida, pirazinamida e etambutol	3RSOT/12ROT	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva.
Isoniazida e estreptomicina	2RZEOfx/7REO ou Esquema de TBMDR	A primeira opção pode ser considerada em se tratando de casos com essa polirresistência primária. Considerar a segunda opção pela possibilidade de seleção de bacilos resistentes à R e aos demais medicamentos do Esquema Básico, em caso de tratamento(s) anterior(es), acrescido da impossibilidade do uso da S, recomenda-se o uso do esquema para TBMDR com amicacina.

Fonte: Brasil (2011).

Tratamento da multirresistência (MDR)

O Brasil opta, mais uma vez prioritariamente, pela estratégia de tratamento padronizado, pois existem dificuldades na interpretação dos testes de sensibilidade para alguns medicamentos de primeira linha e para os de segunda linha. Testes de sensibilidade para rifampicina e isoniazida estão seguramente validados. Resultados dos testes de sensibilidade para pirazinamida, etambutol e para os medicamentos de segunda linha estão validados apenas quando realizados em meio líquido. Tratamentos individualizados poderão ser utilizados em casos especiais, de acordo com a avaliação de profissional experiente no manejo dos esquemas de MDR.

Um esquema para multirresistência deve ser composto por, pelo menos, quatro fármacos com atividades efetivas que, preferencialmente, não tenham sido utilizados anteriormente. Quando a efetividade dos medicamentos é imprecisa ou o padrão de resistência é duvidoso, mais do que quatro medicamentos podem ser utilizados.

Fundamentação para a seleção dos medicamentos para o esquema padronizado:

- **Grupo 1** – Medicamentos orais de primeira linha – isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida.
  São os mais potentes e mais bem tolerados, podendo ser utilizados na dependência do histórico terapêutico e do resultado do teste de sensibilidade. Para os casos com resistência à RH, as outras duas medicações poderão ser utilizadas, mesmo que seu uso anterior seja comprovado.
- **Grupo 2** – Medicamentos injetáveis – estreptomicina (primeira linha) – amicacina, canamicina e capreomicina (segunda linha).
  São obrigatórios na composição do esquema para TBMDR. Pela melhor eficácia, experiência, disponibilidade e menor preço, o medicamento escolhido é a estreptomicina. No entanto, se esse medicamento tiver sido usado em tratamentos anteriores para TB, mesmo com sensibilidade comprovada, ou se o teste de sensibilidade mostrar resistência, a amicacina deverá ser utilizada, nas mesmas doses e frequência. Para casos com resistência à estreptomicina e à amicacina, está indicado o uso de capreomicina. O medicamento injetável deve ser usado por, no mínimo, seis meses. A administração é via intramuscular – IM, ou aplicada por via endovenosa – EV, diluída a 50 ml ou 100 ml de soro fisiológico, correndo por, no mínimo, meia hora. Em pacientes com mais de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500 mg/dia.
  Se o paciente persistir com baciloscopia positiva ao final do sexto mês de tratamento, o uso do aminoglicosídeo poderá ser prolongado até completar 120 gramas.
- **Grupo 3** – Fluoroquinolonas – ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina.
  Também são medicamentos obrigatórios na composição do esquema para TBMDR. Embora a ofloxacina seja a mais utilizada e de menor custo, a levofloxacina e a moxifloxacina são mais eficazes. A levofloxacina é a medicação de escolha pela maior experiência conhecida em relação à moxifloxacina. Por questões operacionais, a ofloxacina poderá, temporariamente, substituir a

levofloxacina na composição do esquema. Deve ser usada em dose única diária.
Não é recomendado o uso de ciprofloxacina para tratar TBMDR, pela sua ineficácia comprovada.

- **Grupo 4 –** Medicamentos orais de segunda linha – terizidona ou cicloserina, etionamida ou protionamida e ácido para-amino-salicílico (PAS).
  Podem fazer parte do esquema, dependendo do potencial de resistência, do histórico terapêutico, dos efeitos adversos e dos custos. A etionamida pode apresentar resistência cruzada com a isoniazida e é, geralmente, mal tolerada pelos seus efeitos adversos. A terizidona é o medicamento selecionado pela experiência do seu uso no Brasil, boa tolerabilidade e baixa frequência de efeitos adversos.
  A etionamida e o PAS poderão ficar reservados para a composição de esquemas para TBXDR.
- **Grupo 5 –** Medicamentos de eficácia menor ou não recomendados para uso de rotina – clofazimina, linezolida, amoxicilina/clavulanato, tiacetazona, imipenen, isoniazida em altas doses e claritromicina.
  Podem ser utilizados em esquemas especiais e individualizados para casos com resistência extensiva, por indicação de profissionais com experiência no manejo de casos resistentes e em centros de referência.

No Brasil, foi desenvolvido um protocolo de tratamento composto de um regime de cinco medicamentos, a saber: amicacina ou estreptomicina injetável, ofloxacina, terizidona, etambutol e clofazimine, utilizados durante 18 meses em cerca de 300 pacientes, apresentando os seguintes resultados: 56% a 73% de favorabilidade, 17% de falência, 8% de mortalidade e 2% de abandono.

Essa observação permitiu a adoção desse regime de tratamento pelo Ministério da Saúde, para casos de TBMDR em todo o país. Através de um Sistema de Vigilância Epidemiológica que identifica o caso e o notifica, os fármacos são liberados para o tratamento de cada paciente, que é acompanhado até a alta, após um seguimento por um período recomendado de cinco anos.

O Quadro 10 mostra os esquemas padronizados de tratamento para multirresistência.

Indicações

- Resistência à RH.
- Resistência à RH e a outro(s) fármaco(s) de primeira linha.
- Falência ao Esquema Básico (verificação cuidadosa da adesão).

Quadro 10 – Esquemas para TBMDR

Regime	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20kg	21kg a 35kg	36kg a 50kg	> 50kg	
2 S5ELZT Fase intensiva 1ª etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	2
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 mg/dia a 800 mg/dia	800 mg/dia a 1.200 mg/dia	1.200 mmg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 mg/dia a 500 mg/dia	500 mg/dia a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	
4 S3ELZT Fase intensiva 2ª etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia 1	500 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	4
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 mg/dia a 800 mg/dia	800 mg/dia a 1.200 mg/dia	1.200 mmg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 mg/dia a 500 mg/dia	500 mg/dia a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 mg/dia a 800 mg/dia	800 mg/dia a 1.200 mg/dia	1.200 mmg/dia	12
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 mg/dia a 500 mg/dia	500 mg/dia a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	

Fonte: Brasil (2011).

Duração do tratamento

O tratamento da TBMDR deve ser realizado por 18 a 24 meses, na dependência da curva de negativação bacteriológica, considerando-se

também a evolução clínica e radiológica. Pacientes que apresentem baciloscopia e/ou cultura positiva no sexto mês deverão completar 24 meses de tratamento.

A primeira fase é considerada o período de utilização da medicação injetável, que deve ser administrada por, no mínimo, seis meses.

Recomendações adicionais:

- As doses são determinadas pelas faixas de peso.
- A identificação de efeitos adversos deve ser imediata, e as medidas cabíveis, prontamente instituídas, evitando-se o risco de interrupção do tratamento e minimizando a morbidade e a mortalidade relacionadas a esses efeitos.
- A administração de cada medicamento deve ser supervisionada diariamente durante todo o tratamento. As observações devem ser registradas pelo profissional responsável em instrumento apropriado. O envolvimento de familiares no monitoramento do tratamento deve ser estimulado.
- Devem ser viabilizados incentivos e transporte com o objetivo de maximizar a adesão.
- Os casos de TBMDR precisam ser tratados e acompanhados em centros de referência, por profissionais especializados e por equipe multidisciplinar, com participação ativa da unidade de atenção básica, principalmente no que diz respeito à observação da tomada de medicamentos.
- Na medida do possível, manter o paciente internado na fase intensiva do tratamento, em hospitais especializados ou gerais, com adequada estrutura de biossegurança.
- É importante considerar: suporte nutricional; piridoxina para a prevenção de efeitos adversos da terizidona e das fluoroquinolonas; uso de corticosteroide em situações de gravidade (insuficiência respiratória, envolvimento meningoencefálico).

Tratamento para formas extrapulmonares de TBMDR

As formas extrapulmonares de TBMDR devem ser tratadas com o mesmo esquema e pelo mesmo tempo de duração. Para a apresentação meningoencefálica, considerar a adequada penetração dos medicamentos no sistema nervoso central:

- Medicamentos com boa penetração: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etionamida, protionamida, terizidona e cicloserina.

- Medicamentos com penetração durante a fase inflamatória das meninges: aminoglicosídeos.
- Baixa penetração: etambutol e PAS.
- Penetração variável: fluoroquinolonas. As gerações mais novas têm melhor penetração.

Tratamento cirúrgico

Desde a introdução da terapia medicamentosa, observou-se marcada redução das indicações cirúrgicas na tuberculose. Porém, com o recrudescimento de formas resistentes de difícil controle com o esquema quimioterápico, as ressecções cirúrgicas com fins terapêuticos associadas ao tratamento quimioterápico voltaram a ter valor. É importante, entretanto, a seleção rigorosa de casos para os procedimentos de ressecção pulmonar parcial ou total, considerando-se:

- Critério clínico: falência terapêutica e presença de sintomas relacionados às lesões residuais.
- Critério tomográfico: lesões cavitárias unilaterais.
- Critérios funcionais compatíveis com o procedimento: espirometria, cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão e avaliação nutricional.

O tratamento cirúrgico é adjuvante ao medicamentoso, nunca realizado isoladamente. Observa-se que, na maioria dos casos, a possibilidade cirúrgica é inviabilizada, visto serem pacientes portadores de doença pulmonar grave e bilateral. São necessários estudos multicêntricos e bem controlados para avaliar o verdadeiro valor da terapêutica cirúrgica no tratamento dos casos de TBMDR, respondendo a questões como custo-efetividade da ressecção parcial *versus* total e o melhor momento para a intervenção.

A cirurgia pode ainda ser considerada no tratamento da sequela da tuberculose, nos pacientes sintomáticos pleuropulmonares, bem como adjuvante no tratamento dos casos de hemoptise.

Tratamento em situações especiais na TBMDR

Criança

Crianças doentes por TB contatos de familiares com TBMDR adquirida têm chance de ter bacilos sensíveis à RH, portanto deverão utilizar o esquema 2RHZ/4RH até o resultado do teste de sensibilidade. Se o caso-

-índice for comprovadamente um caso de TBMDR primária, ou se o contato se deu após a comprovação da TBMDR adquirida, o teste de sensibilidade do caso-índice pode ser usado para guiar a composição do esquema terapêutico para a criança.

No tratamento prolongado de crianças, é limitada a experiência com os fármacos utilizados no esquema para TBMDR. É sempre importante considerar os riscos e benefícios de cada um, assim como seu valor para a eficácia do regime. Todos os medicamentos do esquema padronizado para TBMDR podem ser utilizados em crianças, desde que as doses sejam ajustadas. Portanto, o monitoramento mensal do peso é fundamental para o ajuste da dose.

Quadro 11 – Dose dos medicamentos para TBMDR em crianças

Medicamento	Dose (kg/dia)	Frequência
Estreptomicina	15 a 20 mg	Dose única diária
Amicacina	15 a 20 mg	Dose única diária
Ofloxacina	15 mg	Uma ou duas vezes ao dia
Levofloxacina	10 mg	Dose única diária
Etambutol	15 a 20 mg	Dose única diária
Terizidona	15 mg	Uma ou duas vezes ao dia
Pirazinamida	25 a 35 mg	Dose única diária

Fonte: Brasil (2011).

TBMDR e gestação

Todas as mulheres em idade fértil devem ter o diagnóstico de gravidez afastado por meio de testes confiáveis, antes do início do tratamento para TBMDR. Recomenda-se evitar a gestação durante todo o período de tratamento. A presença de gravidez, entretanto, não é contraindicação absoluta para o tratamento de TBMDR, pois a doença, se não tratada, representa grande risco para a grávida e para o concepto. Porém, a gestante deve ser cuidadosamente avaliada, considerando-se a idade gestacional e a gravidade da doença. Como a maioria dos efeitos teratogênicos ocorre no primeiro trimestre da gestação, o início do tratamento poderá ser adiado para o segundo trimestre, a menos que haja risco de morte. Informações sobre os medicamentos em relação à gestação:

- Aminoglicosídeos: não usar pela possibilidade de dano auditivo no VIII par craniano. Avaliar a necessidade do seu uso após o parto.

- Terizidona: pode ser usada com segurança. Estudos em animais não documentaram toxicidade, e não há referência à teratogenicidade.
- Ofloxacina/levofloxacina: não apresenta feito teratogênico observado em humanos, quando utilizada por curto período (duas a quatro semanas, para infecções piogênicas). A experiência com uso prolongado é limitada, porém, por ser bactericida, seu benefício pode superar os riscos.
- Etambutol: pode ser utilizado com segurança.
- Pirazinamida: pode ser utilizada. A experiência nacional de mais de três décadas com uso do Esquema I (RHZ) não revelou risco no seu uso.
- Observação: a etionamida é contraindicada para o uso em gestantes (é altamente teratogênica).

Todos os medicamentos podem ser utilizados pela lactante.

Os medicamentos são eliminados pelo leite materno em pequena proporção; entretanto, nenhum efeito adverso foi, até então, descrito. Quando possível, a mãe bacilífera deve evitar contato próximo com o bebê até seu escarro se tornar negativo. Alternativamente, máscaras N95 podem ser usadas pelas mães durante a amamentação, para a proteção das crianças.

TBMDR e insuficiência renal

O quadro a seguir mostra as recomendações de uso e das dosagens dos medicamentos em pacientes adultos, portadores de insuficiência renal, com *clearance* de creatinina menor que 30 ml/min, ou pacientes adultos que estão sob hemodiálise. Os medicamentos deverão ser administrados após a hemodiálise, na maioria dos casos, três vezes por semana.

Quadro 12 – Medicamentos e doses para uso em pacientes com insuficiência renal

Medicamento	Dose	Frequência
Estreptomicina	12 a 15 mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Amicacina	12 a 15 mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Etambutol	12 a 25 mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Terizidona	250 mg/dia	Diariamente
	500 mg/dia	Três vezes por semana
Levofloxacina	750 a 1.000 mg/dia	Três vezes por semana

Quadro 12 – Medicamentos e doses para uso em pacientes com insuficiência renal (cont.)

Medicamento	Dose	Frequência
Ofloxacina	400 a 800 mg/dia	Três vezes por semana
Pirazinamida	25 a 35 mg/kg/dose	Três vezes por semana

Fonte: Brasil (2011).

TBMDR e hepatopatias

Os medicamentos de primeira linha que podem causar dano hepático são, por ordem de toxicidade: pirazinamida, isoniazida e rifampicina.

Dentre os medicamentos de segunda linha, etionamida, protionamida e PAS podem causar hepatotoxicidade. As fluoroquinolonas raramente podem causar dano hepático. Assim sendo, o esquema de multirresistência poderá ser utilizado sem a pirazinamida na sua composição.

Tratamento TBXDR

Não se recomenda tratamento padronizado para casos de TBXDR. A composição do esquema deve considerar o perfil de resistência e o histórico terapêutico para a TB, a disponibilidade de medicamentos de segunda linha, com o objetivo de compor um esquema que possa ser eficaz. No Brasil, existem poucas experiências com tratamento para TBXDR. Tem-se obtido algum êxito com esquemas combinados de moxifloxacina, etionamida, linezolida, amoxicilina-clavulanato, tioacetazona, imipenem-cilastatina, claritromicina e isoniazida em altas doses. Medicamentos que não estavam disponíveis no Brasil (PAS – ácido para-amino-salicílico, capreomicina e clofazimina) agora já podem fazer parte da composição de esquemas individualizados para esses casos.

Nota Técnica do PNCT, de 04 de dezembro de 2013, recomenda o uso de capreomicina, clofazimina e ácido para-amino-salícílico (PAS), medicamentos disponíveis somente para o tratamento de casos com resistência extensiva comprovada laboratorialmente, ou casos com critérios de falência para TBMDR. A composição do esquema terapêutico será chancelada pelo Grupo de Validação do PNCT, responsável pela validação dos casos no SITETB.

Por se tratarem de casos graves, com poucos recursos terapêuticos, esses casos devem ser conduzidos nos centros de referência para TBDR.

Perspectivas de novos esquemas

Atualmente, estão em desenvolvimento estudos com o objetivo de testar novos esquemas terapêuticos para casos novos, com o objetivo de reduzir o tempo do tratamento, utilizando fluoroquinola, derivado da ansamicina e outros medicamentos de primeira linha, além de novos medicamentos que poderão fazer parte de esquemas para tuberculose sensível e tuberculose resistente, conforme mostrado no quadro a seguir.

Quadro 13 – Novos fármacos em estudo

Medicamento	Fase de estudo
Fluoroquinolonas	Ensaios de fase II para TB sensívela
Diarilquinolina TMC 207	Ensaio de fase II em TBMR[b]
Nitroimidazólicos PA-824 e OPC-67683	PA-824: ensaio de fase IIa para TB sensível[a]
	OPC-67683: ensaio de fase II para TBMR[a]
Linezolida	Fase II[a] para TB sensível e II[b] para TBMR[a]
Etilenodiamina Q 109	Fase I[b]
Pirrol LL-3858	Fase I[b]

Fonte: Brasil (2011).

Além desses, outros estudos com a utilização de interferon gama e algumas citocinas têm sido desenvolvidos, objetivando buscar novas alternativas medicamentosas para as formas multirresistentes da doença e, eventualmente, encontrar um medicamento ou imunomodulador que possa ser utilizado na fase de latência da doença.

Um Programa de Controle da Tuberculose (PCT) incapaz de assegurar tratamento correto a todos os pacientes identificados pode estar servindo como multiplicador de bacilos resistentes!

Para refletir

O seu serviço tem garantido tratamento diretamente observado (TDO) em pacientes com TBDR?

Referência para tratamento da tuberculose multirresistente

A complexidade do tratamento da TBMR se deve, principalmente, à dificuldade da associação múltipla de medicamentos, ao seu custo elevado, à baixa tolerância de alguns dos medicamentos utilizáveis e seus efeitos indesejáveis e à expectativa de cura menor do que nos esquemas convencionais. Por esses motivos, ficam claros os requisitos de que o

tratamento seja realizado, preferencialmente, em um estabelecimento de referência, supervisionado, e que o atendimento de pacientes e contatos seja feito por uma equipe multiprofissional especializada, em locais que cumpram as normas de biossegurança indispensáveis, como ventilação, exaustão e iluminação adequadas e uso sistemático de máscaras do tipo NIOSH 95 pelos profissionais da saúde.

Efeitos adversos e condutas

O quadro a seguir mostra as condutas a serem adotadas em caso de efeitos adversos aos medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose MDR.

Quadro 14 – Efeitos adversos aos medicamentos para TBMDR e condutas

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
Anafilaxia	Ofloxacina Pirazinamida	Usar esteroides e anti-histamínico. O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Minutos após a administração do medicamento, pode ocorrer um quadro de choque e insuficiência respiratória associada a lesões cutâneas urticariformes (Síndrome de Stevens-Johnson). O tratamento é suporte básico de vida e remoção imediata para hospital. Dias ou semanas após o início da administração do medicamento, podem ocorrer *rash* cutâneo, febre, hepatite e outras reações alérgicas. Redução da dose ou dessensibilização raramente são úteis.
Nefrotoxicidade	Amicacina Estreptomicina	Avaliação e correção dos distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico. Nos casos de insuficiência renal severa, a terapia parenteral deve ser suspensa e a internação hospitalar considerada. Ajustar as dosagens dos outros medicamentos considerando o *clearance* de creatinina.	Devem ser retirados outros agentes nefrotóxicos em uso concomitante e estimulada ingestão de líquidos para minimizar os riscos. Para todos os pacientes acima de 60 anos de idade, é necessária a dosagem rotineira de creatinina, especialmente para os que recebem medicação parenteral.
Convulsão	Terizidona	Suspender o medicamento até a resolução das convulsões. Iniciar a terapia anticonvulsivante (fenitoína ou ácido valproico). Considerar aumento da piridoxina para dose máxima de 200 mg por dia.	Reiniciar o medicamento em dose menor, se essencial para o esquema terapêutico.

Quadro 14 – Efeitos adversos aos medicamentos para TBMDR e condutas (cont.)

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
Neuropatia periférica	Amicacina Estreptomicina Ofloxacina Etambutol Terizidona	Anti-inflamatórios não esteroides podem aliviar os sintomas. Considerar aumento da piridoxina para dose máxima de 200mg por dia. Iniciar terapia com antidepressivo tricídico (aminotriptilina). Reduzir a dose ou, caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico.	Pacientes com comorbidades (diabetes melito, HIV, alcoolismo) têm mais chance de desenvolver esse sintoma; entretanto, não são contraindicativas ao uso do medicamento. Usualmente, o sintoma é irreversível, porém observa-se melhora do quadro com a suspensão do medicamento em alguns pacientes.
Perda auditiva	Amicacina Estreptomicina	O medicamento deverá ser suspenso se durante o tratamento houver qualquer queixa de alteração da acuidade auditiva pelo paciente ou comprovação por meio da realização de audiometria.	Documentar perda auditiva e comparar com avaliações anteriores, se houver. O uso prévio de outros agentes aminoglicosídeos pode ter reduzido a acuidade auditiva; nesses casos, será útil obter uma audiometria antes do início do uso do medicamento para avaliar possíveis perdas futuras. A perda auditiva, em geral, é irreversível.
Sintomas psicóticos	Terizidona Ofloxacina	Suspender o uso do medicamento por uma a quatro semanas até o controle dos sintomas. Iniciar terapia com antipsicóticos e reiniciar o medicamento. Não havendo controle dos sintomas com essas medidas, reduzir a dose, se não houver prejuízo para o esquema terapêutico. Persistindo os sintomas, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para eficácia do esquema do terapêutico.	Alguns pacientes vão necessitar de terapia antipsicótica até o término do tratamento. História prévia da doença psiquiátrica não contraindica o uso do medicamento, porém deve-se ter atenção ao surgimento dos sintomas nesses indivíduos. Os sintomas usualmente são reversíveis até o final do tratamento ou com a suspensão do medicamento.
Náusea e vômito	Pirazinamida Ofloxacina Amicacina Estreptomicina	Avaliar desidratação e, se necessário, iniciar terapia de reposição hídrica. Iniciar terapia com antieméticos. Avaliar a função hepática. Raramente será necessário reduzir a dose; caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico.	Os sinais e sintomas são comuns no início do uso do medicamento e usualmente melhoram com conduta indicada. Caso os vômitos sejam severos, os eletrólitos devem ser monitorados e repostos. Entre os medicamentos prováveis, a pirazinamida é o que usualmente está relacionado à hepatite medicamentosa.

Quadro 14 – Efeitos adversos aos medicamentos para TBMDR e condutas (cont.)

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
Artralgia	Pirazinamida Ofloxacina	Iniciar terapia com anti-inflamatórios não esteroides. Recomenda-se acompanhamento fisioterápico. Reduzir a dose ou, caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico.	Usualmente o sintoma desaparece mesmo sem intervenção.
Cefaleia, zumbido e insônia	Etambutol Ofloxacina Terizidona	Reduzir a dose, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico, com retorno progressivo da dose inicial em uma ou duas semanas. Para cefaleia podem ser usados analgésicos comuns.	Sem comentários.
Neurite óptica	Etambutol	O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Sem comentários.

Fonte: Brasil (2011).

Interações dos medicamentos de segunda linha

O quadro a seguir mostra as interações entre medicamentos e a conduta a seguir.

Quadro 15 – Interações dos medicamentos de segunda linha

Medicamentos	Medicamentos	Efeitos	Conduta
Amicacina Canamicina	Diuréticos de alça (furosemida, bumetanide, ácido etacrínico)	Aumento da ototoxidade (dose dependente)	Evitar uso concomitante; se necessário, cuidado com o ajuste das doses, principalmente em pacientes com insuficiência renal, monitorando a ototoxicidade.
	Penicilinas	Inativação "*in vitro*"	Não as misture antes da aplicação
Amicacina Canamicina Capreomicina	Bloqueador Neuromuscular Não despolarizante (pancuronium, atracurium, tubocurarina)	Potencialização da ação despolarizante podendo levar à depressão respiratória	Evitar uso concomitante; se necessário, dosar o bloqueador neuromuscular e monitorar de perto a função neuromuscular.
	Agentes nefrotóxicos (anfotericina B, cidofovir, foscarnet)	Potencialização da ação nefrotóxica	Evitar uso concomitante; se necessário, monitorar a função renal.

Quadro 15 – Interações dos medicamentos de segunda linha (cont.)

Medicamentos	Medicamentos	Efeitos	Conduta
Levofloxacino Moxifloxacino Ofloxacino	Antiarrítmicos (quinidina, Procainamida, Amiodarona, sotalol)	Bradiarritmia	Não deve ser usado concomitantemente.
	Antiácidos (sais de alumínio, magnésio, cálcio e sódio) e antiulcerosos (sucralfate)	Redução de absorção (subdosagem)	Não deve ser usado concomitantemente.
	Vitaminas e sais minerais (zinco e ferro bi e trivalentes)	Redução da absorção (subdosagem)	Não deve ser usado concomitantemente.
	Antigotoso (probenecide)	Aumento do nível sérico em 50% pela interferência na secreção tubular renal.	Não deve ser usado concomitantemente.
PAS	Digoxina	Diminui a absorção dadigoxina	Monitorar os níveis séricos da digoxina, podendo necessitar de supradosagem.
	Etionamida	Aumento da Hepatotoxicidade	Monitorar a função hepática.
		Possibilidade de surgimento de hipotireoidismo	Não deve ser usado concomitantemente.
	Isoniazida	Diminui a acetilação da isoniazida, levando ao aumento do nível sérico	A dosagem da isoniazida deve ser reduzida.
Terizidona	Etionamida Isoniazida	Aumento da ocorrência de efeitos adversos no sistema nervoso	Avaliar risco *versus* benefício do uso concomitante. Vitamina B6 diminui o risco da ocorrência dos efeitos adversos no sistema nervoso.
	Fenitoína	Aumento dos níveis séricos da fenitoína	
	Bebidas alcoólocas	Aumento do risco da ocorrência de convulsões	Vitamina B6 diminui o risco da ocorrência dos efeitos adversos no sistema nervoso

Quadro 15 – Interações dos medicamentos de segunda linha (cont.)

Medicamentos	Medicamentos	Efeitos	Conduta
Clofazimina	Rifampicina	Pode ocorrer diminuição da taxa de absorção da rifampicina	Não deve ser usado concomitantemente.
	Isoniazida	Aumento dos níveis séricos e da concentração urinária da clofazimina; reduz a concentração da droga na pele	Avaliar risco *versus* benefícios do uso concomitante.
	Suco de laranja	Redução parcial da biodisponibilidade	Não deve ser usado concomitantemente.

Fonte: Brasil (2011).

TBMDR e HIV/Aids

Em algumas regiões do mundo, a associação HIV/Aids e TBMDR tem significado importante desafio tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento, levando ao aumento da mortalidade, principalmente nos casos com TB extensivamente resistente. No Brasil, a associação de TBMDR e HIV/Aids não parece ser relevante. Preconizam-se a otimização e a integração das ações de controle no sentido do diagnóstico precoce da comorbidade e o início da terapia adequada para ambos os agravos.

O tratamento para a TBMDR é o mesmo recomendado para pacientes não infectados pelo HIV. A atenção deverá ser redobrada para a detecção precoce do aparecimento dos efeitos adversos, mais frequentes nesses pacientes em decorrência da concomitância de esquemas terapêuticos.

A introdução da terapia antirretroviral tem um impacto importante na melhora da sobrevida dos pacientes com Aids, sendo indicado seu uso concomitantemente à terapia para TBMDR, de acordo com as recomendações preconizadas pelo consenso de Aids.

Quadro 16 – Principais efeitos adversos associados ao tratamento da TBMDR e antirretrovirais

Sintoma	Tarv	TB-MDR	Observações
Neuropatia periférica	d4T, ddI, ddC	Linezolida, terizidona, isoniazida, aminoglicosídeos, etionamida, etambutol	Evitar tais associações ou utilizá-las no menor número possível; utilizar piridoxina até 200 mg/dia; reduzir a dose dos medicamentos, se possível; avaliar uso de amitriptilina, acetaminofem ou anti-inflamatórios não esteroides.
Confusão mental, insônia, pesadelos, tonteiras	EFV	Terizidona, isoniazida, etionamida, fluoroquinolonas	Sintomas transitórios (duas a três semanas); se não melhorar, considerar substituição de medicamentos.
Depressão	EFV	Terizidona, flruoroquinolonas isoniazida, etionamida,	Avaliar a influência de circunstâncias socioeconômicas; antidepressivos; reduzir a dosagem de medicamentos, se possível; substituir alguns medicamentos.
Cefaleia	AZT, EFV	Terizidona	Diagnóstico diferencial com outras causas, incluindo as infecciosas; sintomáticos; autolimitada.
Náuseas e vômitos	RDT, d4T, NVP, e outros	Etionamida, PAS, isoniazida, etambutol, pirazinamida, e outros	Hidratação, sintomáticos, troca de medicamentos sem comprometer o regime terapêutico (raramente necessários); avaliar hepatotoxicidade.
Dor abdominal	Todos	Clofazimina, etionamida, PAS	Avaliar pancreatite, hepatotoxicidade e acidose l.
Pancreatite	d4T, ddI, ddC	Linezolida	Evitar a associação; suspender imediatamente as medicações.
Hepatotoxicidade	NVP, EFV, todos os inibidores de protease, todos os NRTIs	Pirazinamida, isoniazida, rifampicina, PAS, etionamida, fluoroquinolonas	Interrupção imediata até a resolução; avaliar e substituir as mais hepatotóxicas.
Rash cutâneo	ABC, NVP, EFV, d4T e outros	Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, PAS, fluoroquinolonas e outros	Suspender o esquema; sintomáticos; reintrodução, exceto do ABC; risco de anafilaxia e Síndrome de Stevens-Johnson.
Acidose lática	D4T, ddI, AZT, 3TC	Linezolida	Substituir.

Quadro 16 – Principais efeitos adversos associados ao tratamento da TBMDR e antirretrovirais (cont.)

Sintoma	Tarv	TB-MDR	Observações
Toxicidade renal	TDF (raro)	Aminoglicosídeos	Suspender os medicamentos; ajustar as dosagens dos demais de acordo com *clearance* de creatinina.
Supressão de medula óssea	AZT	Linezolida, rifampicina, isoniazida	Suspender os medicamentos mais agressivos (AZT e linezolida); monitoramento do hemograma.
Neurite óptica	ddI	Etambutol, etionamida (raro)	Suspender o medicamento e substituí-lo; parecer do oftalmologista.
Hipotireoidismo	d4T	Etionamida, PAS	Iniciar terapia de reposição hormonal; suspender as medicações; reversível após a suspensão.

Fonte: Brasil (2011).

Acompanhamento do tratamento para TBMDR

O acompanhamento clínico, psicológico, nutricional, social e a vigilância dos efeitos adversos devem ser constantes, dado que se preconiza o tratamento diretamente observado durante todo o tratamento.

O acompanhamento por exames complementares e os critérios de cura, falência e abandono estão relatados a seguir.

Acompanhamento bacteriológico

- Baciloscopia mensal durante todo o tratamento.
- Cultura trimestral, independentemente do resultado da baciloscopia.
- Polirresistência: repetir o teste de sensibilidade após o terceiro mês de tratamento.
- Evolução desfavorável (persistência dos sintomas ou piora clínica, com baciloscopia fortemente positiva e/ou aumento das lesões radiológicas): repetir o teste de sensibilidade após o sexto mês de tratamento.

Acompanhamento radiológico

- Trimestralmente.

Critérios de cura

- Três culturas negativas a partir do 12º mês de tratamento (12º, 15º e 18º).
- Cultura positiva no 12º mês de tratamento, seguida de quatro culturas negativas, sem sinais clínicos e radiológicos de doença em atividade até o 24º mês de tratamento (15º, 18º, 21º e 24º).

Critério de falência

- Duas ou mais culturas positivas dentre as três recomendadas após o 12º mês de tratamento, ou três culturas positivas consecutivas após o 12º mês de tratamento, com intervalo mínimo de 30 dias.
- Pode-se também considerar a falência de acordo com a avaliação médica e a decisão de alterar precocemente o tratamento em razão de piora clínica e radiológica. Esses casos deverão ser analisados separadamente dos primeiros.

Critério de abandono

- Não comparecimento do paciente à Unidade de Saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno ou, nos casos em TDO, 30 dias após a data da última tomada das medicações.

Tratamento da associação TB/HIV/Aids

Pessoas vivendo com HIV/Aids estão de 21 a 34 vezes mais propensas a desenvolver TB ativa comparadas à população geral, e muitas vezes o diagnóstico da infecção pelo HIV ocorre durante o curso da tuberculose. A associação causa impacto na mortalidade por Aids e por TB no país. É obrigatório que se realize o teste rápido para detectar a coinfecção por HIV em todos os pacientes com tuberculose, da mesma forma que se recomenda o diagnóstico precoce da tuberculose, o tratamento da TB ativa e da infecção latente para aqueles com HIV+.

O tratamento do paciente coinfectado representa um grande desafio, pois a comorbidade é uma condição grave. Como princípio geral, o tratamento da TB é o mesmo que o das pessoas não infectadas, com os mesmos esquemas e duração recomendados para as pessoas não infectadas pelo HIV. Todas as pessoas que vivem com HIV/Aids e apresentam TB ativa devem iniciar terapia antirretroviral (Tarv), no momento

adequado, independentemente da forma clínica da tuberculose e da contagem de linfócitos T CD4+.

Durante todo o tratamento o médico deve ficar mais atento à possibilidade de falência terapêutica e de recorrência da tuberculose, que parecem mais frequentes nos coinfectados. Outro sério problema é representado pelos efeitos colaterais mais graves; alguns estudos indicaram maior incidência de efeitos com interrupções de tratamento, principalmente por hepatotoxicidade e neuropatia periférica. Para prevenção desses efeitos, se recomenda o uso concomitante de vitamina B6, na dose de 40 mg/dia, para prevenir a neuropatia periférica, principalmente quando outros fármacos neurotóxicos são prescritos para compor o tratamento antirretroviral (Tarv).

O uso simultâneo dos dois esquemas terapêuticos parece estar relacionado a maiores efeitos adversos e ocorrência das reações paradoxais. Foi verificado que a entrada mais tardia do Tarv reduz essas reações adversas. Dessa forma, não é recomendado o início concomitante do tratamento para ambos os agravos, com maior risco de intolerância medicamentosa e potencialização de eventos adversos, aumentando a dificuldade de se identificar o fármaco associado a uma possível toxicidade, o que leva, na maioria das vezes, à interrupção de todo o esquema.

Idealmente, o Tarv deve ser iniciado entre a segunda e a oitava semana após o início do tratamento para TB. Por apresentarem um grande risco de óbito, os pacientes com LT-CD4+ inferior a 200 cel/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada devem começar a Tarv na segunda semana após o início do tratamento para tuberculose. Nos demais pacientes, a Tarv pode ser iniciada na oitava semana, após o término da fase intensiva do tratamento da TB. O início tardio contribui para o aumento da letalidade dos agravos.

As condutas em caso de falha terapêutica, recorrência, multirressistência e reações adversas às drogas também não diferem daquelas indicadas para pessoas não coinfectadas. A Unidade de Saúde deve garantir o atendimento imediato às pessoas com intercorrências clínicas (reações adversas, interações medicamentosas ou reações paradoxais) ou referenciar a outro serviço, caso necessário.

Outro problema a ser equacionado refere-se à rifampicina, que é um potente indutor do citocromo P450 e da glicoproteína P (uma bomba de efluxo que joga para o espaço extracelular muitos medicamentos utilizados no tratamento da TB e do HIV), reduzindo dramaticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibido-

res da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN). Assim, quando associados à rifampicina, os IP precisam ter suas doses aumentadas ou associadas ao ritonavir, para atingir suas concentrações habituais.

Uma opção a ser considerada seria usar rifabutina em substituição à rifampicina, que deve ser criteriosa e individualizada. A rifabutina pode sofrer oscilação em seus níveis séricos, determinados pelos IP (que aumentam os níveis séricos) e pelos ITRNN (que diminuem), aumentando o risco de toxicidade ou subdosagem, dependendo da droga antirretroviral escolhida. Desse modo é preciso levar esse aspecto em consideração ao escolher as drogas a serem utilizadas, para que não ocorra falha no tratamento da TB ou mesmo uma maior incidência de eventos adversos. A dosagem da rifabutina deve ser ajustada, quando associada aos IP, para 300 mg/dia, 2 a 3 vezes por semana, e para 600 mg/dia, quando associada ao afavirenz.

A **rifabutina está recomendada quando é necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, o que em geral ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN**. A dose de rifabutina recomendada nessa situação é de 150 mg/dia.

O Quadro 17 resume as questões a serem levadas em conta.

Quadro 17 – Riscos, benefícios e desvantagens da rifampicina e da rifabutina

	Rifampicina	Rifabutina
Riscos	Não foi demonstrado na literatura que a rifampicina seja mais tóxica ou menos eficaz que a rifambutina, de forma que não há riscos além dos inerentes ao grupo de rifampicinas em geral.	Falha do tratamento da tuberculose em caso de baixa adesão aos IPs e ITRNN, pelo fato de também ser metabolizada pelo CYP 3A4 (mesma via dessas drogas, o que causaria uma competição pela via metabólica). Como a dose é reduzida quando associada aos IPs e ITRNN, caso esses sejam interrompidos ou mal utilizados (irregularmente), a dose seria a insuficiente (IP) ou tóxica (ITRNN).
Benefícios	Ela é uma potente indutora do CYP 3ª4, mas não usa essa mesma via para seu metabolismo. Portanto, não é afetada pelos IP, não comprometendo o tratamento da tuberculose. Outro benefício seria poder usar as doses fixas recomendadas pela OMS com melhor adesão ao tratamento da TB.	Pode ser associada a maior número de esquemas contendo IP, ao contrário de rifampicina, visto que seu poder de indução do cítocromo P450 CYP3A4 é pequeno e que permite mais opções terapêuticas em caso de resgate de pacientes em falha.

Quadro 17 – Riscos, benefícios e desvantagens da rifampicina e da rifabutina (cont.)

	Rifampicina	Rifabutina
Desvantagens	Reduzir as opções terapêuticas para o HIV, principalmente para pacientes que precisam de resgate com novos IPs. Atualmente só existe experiência clínica com NNRTI [ITRNN?] e ritonavir-saquinavir. O lopinavir ainda não foi testado em pacientes (somente em voluntários saudáveis), um estudo está em andamento mas só temos dados na literatura da revisão de uma coorte com doses variadas de lopinavir. Apesar disso, a OMS recomenda seu uso nas doses de 400 mg de lopinavir e 400 mg de ritonavir.	Como a OMS e agora o Brasil usam medicamentos para tuberculose em doses fixas combinadas, i. e., os quatro fármacos estão incluídos no mesmo comprimido, usar rifabutina impediria a utilização desse tipo de formulação.

Fonte: Brasil (2011).

Se eleita a rifabutina como integrante do esquema antituberculose, será necessário incluir as formulações dos demais medicamentos em separado: etambutol, isoniazida e pirazinamida (Quadro 18).

Quadro 18 – Esquema básico com rifabutina para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	
4RH Fase de manutenção	RH comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 150/100 mg ou comprimidos de 150/75* mg	20 kg a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36 kg a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		>50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Fonte: Brasil (2011).

*As apresentações de comprimidos de rifampicina/isoniazida em 150/75 mg estão substituindo as apresentações de RH em 300/200 mg e 150/100 mg e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida, E = etambutol

Esquemas antirretrovirais em coinfecção TB/HIV

As opções de esquemas são reduzidas em razão das interferências dos ITRNN e IP na rifampicina.

Deve-se iniciar a Tarv nas primeiras oito semanas do tratamento da tuberculose, de preferência com inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) de primeira geração, preferencialmente o efavirenz, que pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg.

Apresentamos resumidamente as recomendações do Ministério da Saúde:

- Esquemas antirretrovirais compostos por 2 ITRN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de Tarv para pacientes em uso de rifampicina.
- Nos casos de contraindicação do efavirenz em pacientes virgens de Tarv, por exemplo, na gravidez, pode-se optar por esquemas contendo nevirapina, ou pela associação de 3 ITRN (AZT + 3TC + ABACAVIR ou AZT + 3TC + TDF). Nas mulheres, especialmente naquelas com CD4 > 250 cels/mm3, pode ocorrer redução na metabolização da nevirapina, aumentando as concentrações plasmáticas do fármaco e o risco de hepatotoxicidade. A combinação de 3 ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, particularmente em pacientes com carga viral elevada, devendo ser modificada no término do tratamento da tuberculose.
- Nos pacientes que já fizeram ou estão em uso de Tarv e que apresentaram falência ou intolerância aos ITRNN, outras opções terapêuticas devem ser buscadas. Uma delas é o emprego de esquemas com inibidores da protease. A adição de ritonavir (RTV) potencializando outro IP é uma boa opção, uma vez que o ritonavir inibe o citocromo P450 (CYP3A4) e a glicoproteína P, resultando em um antagonismo parcial do efeito indutor da rifampicina.
- Estudos demonstraram que a associação de dois IPs (saquinavir + ritonavir) não é a melhor opção para pacientes com tuberculose infectados pelo HIV virgens de Tarv.
- Outro estudo retrospectivo avaliou a dosagem de SQV 1.000 mg e RTV 100 mg, que parece ser menos tóxica pela menor dosagem de RTV. Estudo brasileiro mostrou uma efetividade melhor da associação RTV/SQV não observada nos pacientes que utilizaram efavirenz em pacientes previamente tratados com ARV.

- Ainda em busca de mais evidências, existe a alternativa de se associar lopinavir/ritonavir com dose adicional de RTV (300 mg a cada 12 horas), já explorada na formulação de cápsulas segundo recomendação da OMS. Entretanto, a dose de lopinavir/ritonavir comprimidos vem sendo avaliada em revisões de prontuários, e a dosagem ideal ainda não foi definida na literatura.
- Em crianças, os dados sobre tratamento da coinfecção TB/HIV são escassos. Quando ainda não em uso de Tarv, deve-se fazer o acompanhamento clínico e imunológico e, sempre que possível, postergar o início da Tarv. Se for necessário iniciar a Tarv concomitantemente com o tratamento da tuberculose, deve-se dar preferência à associação de 2 ITRN + 1 ITRNN. Em crianças menores de 3 anos de idade, utiliza-se a nevirapina (NVP) e, naquelas com mais de 3 anos de idade, o efavirenz. Nas situações nas quais não possa ser utilizado o ITRNN, a associação de 3 ITRN (AZT+3TC+Abacavir) pode ser feita, embora seja menos potente, devendo ser revista ao término do tratamento da tuberculose. Nas crianças que já usam Tarv contendo IP, há grande limitação na escolha do melhor tratamento, devendo a Tarv ser definida e individualizada.

O quadro seguinte, constante no *Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil*, 2011, apresenta as questões envolvendo o tratamento da associação HIV/Aids e tuberculose. Na primeira coluna, encontra-se a situação clínica, segundo suas características, e na segunda coluna, as recomendações de tratamento. Vale observar que, após cada recomendação, as letras remetem para uma instrução logo abaixo do quadro. Desse modo, quando a recomendação cita o Esquema Básico, remete para a letra que corresponde à instrução de uso do esquema e assim por diante.

Quadro 19 – Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose

Situação	Recomendação
Paciente com TB cavitária e virgem de tratamento para tuberculose e para HIV	Tratar TB por seis meses com Esquema Básico a. Determinar contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral para monitoramento clínico b,c. Iniciar Tarv com um dos seguintes esquemas d,e: 2ITRN + EFZ (preferencial) 3 ITRN (alternativo)
Paciente com TB pulmonar não cavitária ou formas extrapulmonres (exceto meningoencefáflica) e virgem de tratamento para tuberculose e para HIV	Tratar TB com Esquema Básico a e iniciar Tarv a partir de 30 dias de tratamento antituberculose. Iniciar Tarv com um dos seguintes esquemas d,e: 2 ITRN + EFZ (preferencial) 3 ITRN (alternativo)

Quadro 19 – Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose (cont.)

Situação	Recomendação
Pacientes com tuberculose (casos novos i e retratamento por recidiva j ou retorno após abandono k, exceto meningoencefálica, experimentados em terapia antirretroviral	Tratar TB por seis meses com Esquema Básico a. Caso necessário, adequar Tarv, individualizando a avaliação conforme histórico de uso de ARV e falhas terapêuticas anteriores, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina, considerando um dos seguintes esquemas d,e,f,g: 2 ITRN + EFZ 2 ITRN + SQV/RTV 3 ITRN h
Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TB por nove meses com esquema para meningoencefalite + corticoterapia. Iniciar ou substituir o Tarv por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina d, e, f: 2 ITRN + EFZ 2 ITRN + SQV/RTV 3 ITRN
Suspeita de tuberculose multirresistente l ou falência m ao Esquema Básico	Solicitar cultura, identificação e teste de sensibilidade. Manter Esquema Básico até o recebimento do teste de sensibilidade. Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e avaliação da necessidade do esquema para multirresistência ou outros esquemas especiais.
Intolerância a dois ou mais fármacos antituberculose do Esquema Básico	Discutir o caso ou encaminhar para unidade de referência do programa de tuberculose para avaliar o esquema a ser introduzido.

Notas:

a) Dois meses iniciais com rifampicina (R) + isoniazida (H) + pirazinamida (Z) + etambutol (E), seguidas de quatro meses com R+H (2RHZE/4RH). Ajustar a dose dos tuberculostáticos conforme o peso de cada paciente.

b) A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T CD4+ em pacientes HIV+, daí a recomendação de aguardar 30 dias para a avaliação imunológica e virológica.

c) Indicações de início de Tarv discutidas anteriormente.

d) A dupla preferencial de ITRN é o AZT associado a 3TC. As opções de 3 ITRN são AZT + 3TC + TDF ou AZT + 3TC +ABC.

e) Em caso de necessidade absoluta de manutenção de droga antirretroviral incompatível com uso concomitante de rifampicina (intolerância, resistência ou outra contraindicação), deve-se substituir a rifampicina por estreptomicina, portanto mantendo dois meses de isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina seguidos de 10 meses de isoniazida e etambutol.

f) Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos tuberculostáticos antes de iniciar o tratamento antituberculose.

g) A opção por esquemas com EFZ ou SQV/RTV dependerá da história de uso prévio e falha terapêutica com essas drogas.

h) Em pacientes experimentados em Tarv, excepcionalmente as combinações recomendadas de 3 ITRN serão factíveis.

i) Casos novos – paciente que nunca usou ou usou por menos de 30 dias medicamentos antituberculose.

j) Recidiva – tuberculose em atividade, já tratada e curada anteriormente, independentemente do tempo decorrido do tratamento anterior.

k) Retorno após abandono – doente que retorna após iniciado o tratamento para tuberculose e que deixou de comparecer à Unidade de Saúde por mais de 30 dias consecutivos a partir da data marcada para seu retorno ou da última tomada de medicação supervisionada.

l) Tuberculose multirresistente – resistente a, pelo menos, rifampicina e isoniazida.

m) Falência – persistência de baciloscopia positiva ao final do tratamento, fortemente positiva (++ ou +++) no início do tratamento, mantendo essa situação até o quarto mês de tratamento ou positividade inicial seguida de negativação e nova positividade, a partir do quarto mês de tratamento.

Fonte: Brasil (2011).

Síndrome inflamatória da reconstituição imune (SRI) ou reação paradoxal

Fenômeno já conhecido em pacientes de tuberculose desde 1955, tornou-se frequente com Tarv de boa eficácia, inclusive nos pacientes sem coinfecção com tuberculose. Ela é comum na imunodeficiência avançada no início do Tarv e, na verdade, espelha a reconstituição da imunidade, que, desse modo, faz emergir os sintomas de infecções subclínicas e outras, como a doença de Graves, sarcoidose e tumores eram pouco sintomáticos ou assintomáticos em razão de imunodeficiência.

A SRI pode acontecer em até 36% dos pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/Aids.

Existem duas formas de SRI: a incidente e a reação paradoxal propriamente dita.

A forma incidente é aquela que faz emergir sintomas e sinais de doenças subclínicas ainda não conhecidas pelos profissionais da saúde. Se ocorrer no início do tratamento da tuberculose, a reação paradoxal é chamada prevalente e aparece com exarcebação da resposta aos antígenos micobacterianos, havendo formação de granulomas com necrose caseosa, agravamento de lesões preexistentes. Nesses casos aparecem novos sinais e sintomas ou achados radiológicos como linfadenomegalias inflamatórias, que podem resultar em fistulização ou compressão de estruturas ou levar a perfuração de órgãos (como intestino).

Como é um fenômeno puramente antigênico, não representa falha dos esquemas de tratamento, mas requer condutas clínicas adequadas a cada situação. Como tal, diante do que supõe ser uma reação paradoxal, o médico deve excluir a possibilidade de resistência bacteriana aos tuberculostáticos, a baixa adesão do paciente ao tratamento e a possibilidade de que se esteja diante de outra doença associada.

Neste sentido, o médico deve se conduzir muito bem no diagnóstico da SRI usando alguns critérios:

- Piora dos sintomas inflamatórios com aumento das contagens de CD4> 25 cel/mm^3.
- Ocorrer no início do ARV e biópsia revelando uma inflamação granulomatosa exuberante.
- Sintomas não explicados por uma nova IO e queda da CV > 1 log.

Algumas situações estão relacionadas com SRI, como a soropositividade para o HIV, pacientes com imunodeficiência avançada, pacientes virgens de tratamento ARV, TB extrapulmonar e presença de adenomegalias ao diagnóstico de TB.

Até agora a SRI tem sido tratada com anti-inflamatórios não hormonais nas formas moderadas e leves. Os corticosteroides (prednisona) são utilizados nas formas graves. A dose de prednisona mais frequentemente utilizada é de 1 a 2 mg/kg dia (referência), por um período mínimo de 30 dias; a retirada da prednisona deve ser lenta e após melhora significativa das lesões.

Não se deve interromper o Tarv em função dessa síndrome.

Em crianças, a SRI ocorre com mais frequência quando iniciam Tarv, diante de um quadro de imunodepressão grave e níveis muito elevados de carga viral; além da tuberculose, herpes-zóster, herpes simplex, reativação de toxoplasmose e citomegalovirose. O uso de corticosteroides está recomendado nos casos graves, embora a literatura na infância seja escassa.

Para refletir

Quais as dificuldades para tratamento dos pacientes com a coinfecção TB/HIV em sua unidade?

Efeitos adversos ao uso de fármacos antituberculose

As reações adversas podem ser divididas em dois grandes grupos:

- Reações adversas menores, em que normalmente não é necessária a suspensão do medicamento anti-TB.
- Reações adversas maiores, que normalmente causam a suspensão do tratamento. A maioria dos pacientes completa o tratamento sem qualquer reação adversa relevante. Nesses casos, não há a necessidade de interrupção ou substituição do Esquema Básico. Reações adversas "maiores" que determinaram alteração definitiva no esquema terapêutico variam de 3% a 8%. Os fatores de risco mais referidos para o desenvolvimento de tais efeitos são:
  - idade (a partir da quarta década);
  - dependência química do álcool (ingestão diária de álcool > 80 g);

- desnutrição (perda de mais de 15% do peso corporal);
- história de doença hepática prévia; e
- coinfecção pelo vírus HIV, em fase avançada de imunossupressão.

As reações adversas mais frequentes ao Esquema Básico são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e dores articulares (4%). Deve ser ressaltado que, quando a reação adversa corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave, como plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal etc., o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois na reintrodução a reação adversa é ainda mais grave. Os quadros a seguir apresentam, de forma resumida, as reações adversas menores e maiores, os possíveis fármacos do Esquema Básico a elas associados e a conduta preconizada (Quadros 20 e 21).

Quadro 20 – Efeitos adversos menores ao tratamento anti-TB

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Náusea, vômito, dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	Reformular o horário da administração da medicação (duas horas após o café da manhã ou com o café da manhã); considerar o uso da medicação sintomática; e avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar.
Prurido ou exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico.
Dor articular	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais.
Neuropatia periférica	Isoniazida (comum) Etambutol (incomum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50 mg/dia.
Hiperurecemia sem sintomas	Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica.
Hiperuricemia com artralgia	Pirazinamida Etambutol	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol e colchicina, se necessário.
Cefaleia, ansiedade, euforia, insônia	Isoniazida	Orientar.

Fonte: Brasil (2011).

Quadro 21 – Efeitos adversos maiores ao tratamento anti-TB

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Estreptomicina	Suspender o tratamento; reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro; substituir o esquema, nos casos reincidentes ou graves, por esquemas especiais sem a medicação causadora do efeito.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a isoniazida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Neurite óptica	Etambutol	Suspender o etambutol e reiniciar esquema especial sem a referida medicação. É dose-dependente e, quando detectada precocemente, reversível. Raramente desenvolve toxicidade ocular durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas.
Hepatotoxicidade	Pirazinamida Isoniazida Rifampicina	Suspender o tratamento; aguardar a melhora dos sintomas e a redução dos valores das enzimas hepáticas; reintroduzir um a um após avaliação da função hepática; considerar a continuidade do EB ou EE substituto, conforme o caso (ver Quadro 14).
Hipoacusia vertigem, nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Nefrite intersticial	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.

Fonte: Brasil (2011).

Se o Esquema Básico não puder ser reintroduzido após a resolução da reação adversa e com a relação bem estabelecida entre esta e o medicamento causador, o paciente deverá ser tratado com esquemas especiais compostos por outros medicamentos de primeira linha nas suas apre-

sentações individualizadas (Quadro 22), nas dosagens correspondentes ao peso do paciente (Quadro 23).

Quadro 22 – Esquemas especiais para casos de intolerância ao Esquema Básico

Intolerância medicamentosa	Esquema
Rifampicina	2HZES/10HE
Isoniazida	2RZES/4RE
Pirazinamida	2RHE/7RH
Etambutol	2RHZ/4RH

Fonte: Brasil (2011).

Quadro 23 – Doses dos medicamentos para a composição de esquemas especiais

Fármaco	Doses por faixa de peso		
	20 kg – 35 kg	36 kg – 50 kg	> 50 kg
Rifampicina 300 mg	1 cápsula	1 a 2 cápsulas	2 cápsulas
Isoniazida 100 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Rifampicina + isoniazida – 150/100 e 300/200 mg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg	1 comp. ou caps. de 300/200 mg + 1 comp. 150/100 mg	2 comp. ou caps. de 300/200 mg
Pirazinamida 500 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Etambutol 400 mg	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Estreptomicina 1.000 mg	Meia ampola	Meia a 1 ampola	1 ampola

Fonte: Brasil (2011).

Situações especiais

Hepatopatas

Os medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose apresentam interações entre si e com outros fármacos, o que aumenta o risco de hepatotoxicidade. Em pequeno percentual dos pacientes, observam-se, nos dois primeiros meses de tratamento, elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. É importante considerar o peso do paciente quando da prescrição da dose do medicamento. O

tratamento só deverá ser interrompido quando os valores das enzimas atingirem três vezes o valor normal, com início de sintomas, ou logo que a icterícia se manifeste, encaminhando o doente a uma unidade de referência secundária para acompanhamento clínico e laboratorial, além da adequação do tratamento, caso seja necessário.

Se, após a interrupção do tratamento, houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do Esquema Básico da seguinte maneira: rifampicina + etambutol, seguidos pela isoniazida e, por último, a pirazinamida, com intervalo de três a sete dias entre elas. A reintrodução de cada medicamento deverá ser precedida da análise da função hepática. O tempo de tratamento será considerado a partir da data em que foi possível retomar o esquema terapêutico completo.

Se a dosagem das enzimas hepáticas não reduzir para menos de três vezes o limite superior normal em quatro semanas, ou em casos graves de tuberculose, iniciar esquema alternativo conforme descrito no Quadro 24, que apresenta os esquemas terapêuticos indicados para os pacientes com hepatotoxicidade e com hepatopatias prévias ao início do tratamento para tuberculose.

Quadro 24 – Esquemas para hepatopatas

<table>
<tr><td rowspan="3">Com doença hepática prévia:
- hepatite viral aguda
- hepatopatia crônica: viral, autoimune e criptogência
- hepatopatia alcóolica: esteatose hepática, hepatite alcóolica</td><td rowspan="2">Sem cirrose</td><td>TGO/TGP
> 3 x LSN</td><td>2 SRE/7RE
2 SHE/10HE
3 SEO/9EO</td></tr>
<tr><td>TGO/TGP
< 3 x LSN</td><td>Esquema Básico</td></tr>
<tr><td>Com cirrose</td><td colspan="2">3 SEO/9EO</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento)</td><td>TGO/TGP
5 x LSN
(ou 3 x LSN com sintomas)</td><td rowspan="2">Reintrodução
RE → H → Z</td><td rowspan="2">Reintrodução do Esquema Básico ou substituto</td></tr>
<tr><td>Icterícia</td></tr>
<tr><td colspan="2">Persistência de TGO/TGP 5 x LSN por quatro semanas ou casos graves de TB</td><td>3 SEO/9EO</td></tr>
</table>

Obs.: limite superior da normalidade – LSN.

Fonte: Brasil (2011).

Nefropatas

Nos pacientes nefropatas é necessário conhecer o *clearance* de creatinina antes de iniciar o esquema terapêutico, para que seja realizado o ajuste das doses.

Para homens: *Clearance* de creatinina

(140 – idade) x peso (em kg) / 72 x creatinina (em mg%)

Para mulheres: *Clearance* de creatinina

(140 – idade) x peso (em kg) x 0,85 / 72 x creatinina (em mg%)

Quadro 25 – Ajuste das doses dos medicamentos antituberculose em nefropatas

Medicamento	Método	*Clearance* de creatinia		
		> 50 kg – 90	10 – 50	< 10
Rifampicina	Nenhum	100%	100%	100%
Isoniazida	Dosagem	100%	75 – 100%	50%
Pirazinamida	Tempo	24h	24h	48 a 72h
Etambutol	Dosagem	100%	50 – 100%	25 - 50%
Estreptomicina	Tempo	24h	24h – 72h	72 – 96h

Fonte: Brasil (2011).

Gestação

A prevenção da tuberculose congênita é realizada pelo diagnóstico precoce e a administração oportuna do tratamento da TB na mãe grávida, para diminuir o risco de transmissão ao feto e ao recém-nato, bem como aos adultos que coabitam com ela, diminuindo assim o risco de transmissão pós-natal.

O esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes, e está recomendado o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante a gestação, pelo risco de toxicidade neurológica (devida à isoniazida) no recém-nascido.

Não há contraindicações à amamentação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa. É recomendável, entretanto, que faça uso de máscara cirúrgica ao amamentar e cuidar da criança. Gestantes e lactantes devem utilizar os esquemas preconizados anteriormente, mas

devem receber especial atenção no monitoramento de efeitos adversos. O Quadro 26 descreve a segurança dos fármacos de primeira e segunda linhas nessa população.

Quadro 26 – Farmacos usados na gestação

Gravidez	
Medicamentos seguros	Medicamentos que devem ser evitados
Rifampicina	Estreptomicina e outros aminoglicosídeos
Isoniazida	Polipeptídeos
Pirazinamida	Etionamida e outras tionamidas
Etambutol	Quinolonas
Aleitamento materno	
Medicamentos seguros	Medicamentos com uso criterioso
Rifampicina	Etionamida
Isoniazida	Ácido para-amino-salicílico (PAS)
Pirazinamida	Ofloxacina
Etambutol	Capreomicina
Estreptomicina	Claritromicina
Cicloserina/terizidona	Clofazimina

Fonte: Brasil (2011).

Interações com outros medicamentos

Diversas interações dos medicamentos antituberculose são observadas. Um quadro detalhado, modificado de Morrone e outros (1993), conforme o que se segue (Quadro 27), pode servir de guia sobre as mais importantes interações medicamentosas e deve ficar próximo de quem trata rotineiramente de tuberculose.

Quadro 27 – Interações medicamentosas no tratamento da tuberculose

Medicamento	Interação medicamentosa
(RMP)	
Anticoagulantes orais	(diminui o nível sérico)
Anticoagulantes	(diminui o nível sérico)

Quadro 27 – Interações medicamentosas no tratamento da tuberculose (cont.)

Medicamento	Interação medicamentosa
(RMP)	
Anticoncepcionais	(diminui o nível sérico)
Beta-agonistas	(diminui o nível sérico)
Captopril e enalapril	(diminui o nível sérico)
Cetoconazol	(diminui o nível sérico)
Corticoides	(diminui o nível sérico)
Digitálicos	(diminui o nível sérico)
Hipoglicemiantes	(diminui o nível sérico)
Metadona/Propafenona	(diminui o nível sérico)
Narcóticos/Analgésicos	(diminui o nível sérico)
Quinidina	(diminui o nível sérico)
Teofilina	(diminui o nível sérico)
Etionamida	(maior hepatotoxicidade)
Fenil-hidantoínas	(maior hepatotoxicidade)
Isoniazida (cetoconazol e hidantoínas)	(maior hepatotoxicidade)
Sulfas (em doses altas)	(maior hepatotoxicidade)
Pirazinamida	(excreção do a. úrico)
Sulfonilureias	(promove hipoglicemia)
(INH)	
Antiácidos (*)	(diminui absorção da INH)
Derivados imidazólicos	(diminui absorção da INH)
Fenil-hidantoinatos	(maior hepatotoxicidade)
Rifampicina	(maior hepatotoxicidade)
Acetaminofen	(diminui seu metabolismo)
Benzodiazepínicos	(aumenta seu efeito)
Carbamazepina (**)	(indução de toxicidade)
Ciclosserina	(maior neurotoxicidade)
Corticoides	(maior metabolismo da INH)

Quadro 27 – Interações medicamentosas no tratamento da tuberculose (cont.)

Medicamento	Interação medicamentosa
(INH)	
Fenil-hidantoínas (**)	(aumenta a eliminação)
Queijos/Vinhos	(inibição da MAO)
Sulfonilureias	(promove hipoglicemia)
DDI e DDC	(potencializa a neurite periférica)
(PZA)	
RMP, INH, Cetoconazol	(maior hepatotoxicidade)
(EMB)	
Antiácidos (*)	(diminui absorção do EMB)
DDI e DDC	(potencializa a neurite periférica)
(Aminoglicosídeos)	
Cefalosporina	(maior nefrotoxicidade)
Polimixinas	(maior nefrotoxicidade)
Drogas curarizantes	(efeito aditivo)
(ETH)	
Antituberculostáticos	(maiores efeitos adversos)
DDC	(potencializa a neurite periférica)

Fonte: Morrone e outros (1993).

(*) Usar uma hora depois.

(**) Principalmente em acetiladores lentos.

Hospitalização de um paciente em tratamento

Com a introdução de esquemas terapêuticos efetivos, as necessidades de hospitalização de pacientes com tuberculose reduziram-se muito. Atualmente, a hospitalização é recomendada apenas em casos especiais e de acordo com as seguintes prioridades:

- Meningoencefalite;
- Indicações cirúrgicas em decorrência da tuberculose;
- Complicações graves da tuberculose ou de comorbidades;

- Intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório;
- Intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves;
- Estado geral que não permita tratamento em ambulatório;
- Em casos sociais, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência.

O período de internação deve ser reduzido ao mínimo possível, devendo limitar-se ao tempo suficiente apenas para atender às razões que determinaram sua indicação, independente do resultado do exame bacteriológico, procurando não estendê-lo além da primeira fase do tratamento.

Referências

BARCO, P.; CARDOSO, R. F. Tuberculose e resistência a drogas. *Laes & Raes*, São Paulo, v. 1, n. 141, p. 130-144, 2003.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. W.; HIJJAR, M. A. National wide survey of tuberculosis drug resistance in Brazil. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 3, p. S121, 1999. Suplemento 1.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 76-81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Tuberculose multirresistente:* guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro: Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. *Recomendações para a terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV:* Consenso 2008. Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. *Critérios para início da TARV.* Brasília, DF, 2010. Suplemento 2. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/ pagina/profissionais-saude-tratamento>. Acesso em: jun. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. *Nota técnica sobre esquemas individualizados para tratamento da tuberculose drogarresistente*. Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. *Recomendações para o manejo da coinfecção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/Aids*. Brasília, DF, 2013.

CAMINERO LUNA, J. A. *Guia de la tuberculosis para médicos especialistas*. Paris: Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratórias, 2003.

CANETTI, G. et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. Bulletin of World Health Organization, Geneva, v. 41, p. 21-43, 1969.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Multidrug resistance tuberculosis. Draft module V. In: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Public Health Advisor Training Bureau of Tuberculosis Control.* New York : Departament of Health, 1994.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Projeto MSH:* tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 41, p. 34-42, 2007. Suplemento 1.

DALCOLMO, M. P. et al. Drug resistance patterns and outcomes among tuberculosis (TB) cases in Brazil. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 159, n. 3, p. A553, 1999.

DALCOLMO, M. P. et al.Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 70 -77, 1999.

FALCÃO, Edgard de Cerqueira. *A incompreensão de uma época:* Oswaldo Cruz e a caricatura. São Paulo: Revista dos Tribunais, 1971.

GIRLING, D. J. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. *Boletin Unión Internacional Contra la Tuberculosis*, Paris, v. 59, n. 3, p. 153-164, 1984.

ISEMAN, M. D. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21st century. *Chemotherapy*, Basel, v. 45, p. 34-40, 1999.

KRITSKI, A. L. et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 153, p. 331-335, 1996.

MELO, F. A. F. et al. Resistência primária do “M.Tuberculosis” em um serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 3-8, 1996.

MITCHISON, D. A. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, Park Ridge, v. 76, n. 6, p. 771–781, 1979.

MITCHINSON, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemiotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 2, p. 10-15, 1998.

MORRONE, N. et al. Reacoes adversas e interacoes das drogas tuberculostaticas. *Jornal Pneumologia*, São Paulo, v. 19, p. 52-59, 1993.

NATAL, S. *Fatores de predição para a resistência aos tuberculostáticos:* discussão de possíveis fatores como causa da resistência ao tratamento específico da tuberculose e o padrão. 2000. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2000.

NATAL, S. et al. Isoniazid and rifampicin resistance and prior treatment for tuberculosis. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1277-1281, 2003.

NATIONAL MDR-TB TASK FORCE. National action plan to combat multidrug resistant tuberculosis. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1992. p. 11-57.

PABLOZ-MENDES, A. et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance 1994-1997. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 338, p. 1641-1649, 1998.

PINEIRO, P. et al. Exposición a tuberculosis multirresistente: estudio y seguimiento de nueve niños. *Anales de Pediatría*, Barcelona, v. 68, n. 5, p. 490-495, 2008.

PISCITELLI, S. C.; GALLICANO, K. D. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 344, n. 13, p. 984-996, 29 Mar. 2001.

ROSEMBERG, J. Quimioterapia da tuberculose: I - principais fundamentos, II - tipos de tratamento, avaliação e controle. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 29, p. 90-101, 1983.

ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A. B. Tuberculose. In: TARANTINO, A. B. *Doenças pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007.

SCHRIER, R. W.; GOTTSCHALK, C. W. *Diseases of kidney.* 6th ed. [S.l.]: Little Brown, 1996.

TUSET, M. et al. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en tratamiento de la tuberculosis. *Enfermedades Emergentes*, Barcelona, v. 2, n. 1, p. 16-32, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world:* fourth global report. Geneva, 2008. The WHO/ IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 2002-2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The Global MDR-TB and XDR-TB response plan 2007-2008*. Geneva, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2013*. Geneva, 2013. (WHO/HTM/TB/2013.11). Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1/>. Acesso em: 25 nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Stop TB partnership and the World Health Organization:* The global plan to stop tuberculosis, 2006–2015. (WHO/HTM/STB/2006.35). Geneva, 2006b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Toman's tuberculosis:* case detection, treatment, and monitoring. Geneva, 2004.

9. Prevenção

Hisbello da Silva Campos, Jorge Luiz da Rocha, Ana Lourdes da Costa Rocha, Jorge Alexandre Sandes Milagres e *Otávio Maia Porto*

Assim como as ações de diagnóstico e tratamento, as estratégias de prevenção também são de responsabilidade do médico e da equipe de saúde. Existem três medidas preventivas eficazes contra a TB, que são a quimioprofilaxia, a vacinação com BCG e as medidas que garantem a biossegurança no cuidado do paciente com tuberculose. A vacinação é a medida central para proteger as pessoas não infectadas de adoecerem por TB, caso venham a se infectar, protegendo principalmente contra as formas primárias da doença. Já a quimioprofilaxia reduz o risco de adoecer das pessoas infectadas, embora haja indicação de seu emprego também entre não infectadas, como veremos a seguir. A biossegurança diminui o risco do contágio, sobretudo dos profissionais da saúde.

Figura 1 – Charge da revista *O Malho*, de 15 de fevereiro de 1908

Noticias da Europa, onde o nosso dr. Oswaldo Cruz obteve grande successo para o Brazil, asseguram que o illustre hygienista vem disposto a metter o chanfalho na tuberculose. Não é sem tempo...

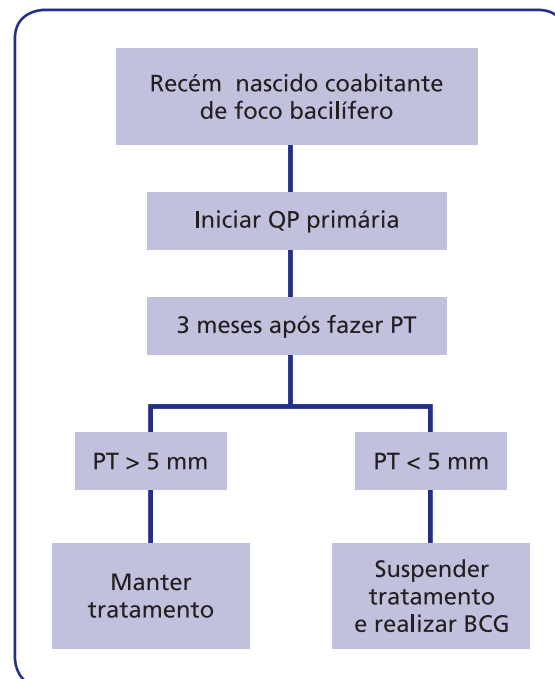
Fonte: Edgar Cerqueira Falcão (1971).

Tratamento da tuberculose latente

O tratamento medicamentoso para a prevenção da tuberculose é a administração de isoniazida capaz de prevenir a infecção ou de impedir que o indivíduo infectado adoeça. Essa medida atualmente é denominada de tratamento da tuberculose latente (ILTB), em substituição ao termo anteriormente utilizado, quimioprofilaxia.

Prevenção da infecção latente ou quimioprofilaxia primária

Recomendada em recém-nascidos que coabitam com pacientes que apresentam tuberculose pulmonar bacilífera. O recém-nascido não deverá ser vacinado com BCG. A isoniazida deverá ser administrada depois de afastada a possibilidade da tuberculose em atividade. Essa droga será administrada por três meses. Após esse período, faz-se a prova tuberculínica. Se o resultado for maior ou igual a 5 mm, deve-se manter a isoniazida por mais três meses (seis meses ou 180 doses, no total). Se o resultado for menor que 5 mm, interrompe-se o uso da isoniazida e vacina-se com BCG.

Figura 2 – Fluxograma para quimioprofilaxia primária em recém-nascidos

Fonte: Brasil (2011).

Tratamento da infecção latente ou quimioprofilaxia secundária

A definição atual de infecção latente por *M. tuberculosis* (tuberculose latente) é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da tuberculose doença, oferecendo a oportunidade para adoção de medidas como a administração de isoniazida, que é denominada atualmente de tratamento da tuberculose latente, em substituição ao termo quimioprofilaxia, anteriormente utilizado (CONDE, 2009).

O uso de isoniazida na prevenção da TB reduz em 60 a 90% o risco de adoecimento. A dose utilizada varia de 5 mg/kg a 10 mg/kg de peso até o máximo de 300 mg por dia, por um período mínimo de seis meses.

A quantidade de doses tomadas é mais importante do que o tempo do tratamento. Recomenda-se que o paciente complete o total de doses programadas (180 doses), mesmo com eventual uso irregular da medicação. Deve-se considerar a possível prorrogação do tempo de tratamento com o objetivo de se completar as doses previstas e não exceder em mais de três meses o tempo inicialmente programado (COMSTOCK, 1999).

Antes de iniciar o tratamento da TB latente (ILTB), deve-se afastar a possibilidade de TB em atividade.

Indicações

Crianças contatos de bacilíferos

Prova tuberculínica igual ou superior a 5 mm e raios X de tórax normal, em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de dois anos ou com condição imunossupressora.

Prova tuberculínica igual ou superior a 10 mm, em crianças vacinadas com BCG há menos de dois anos, com raios X de tórax normal.

Contatos de TB bacilífera com diagnóstico de ILTB até os cinco anos constituem um grupo prioritário para tratamento com isoniazida.

Adolescentes (maiores de 10 anos) e adultos contatos de bacilíferos

O quadro a seguir descreve as indicações de tratamentos para ILTB de acordo com a idade, o resultado da PT e o risco de adoecimento (PAI; MENZIES, [200-]).

Quadro 1 – Indicações para tratamento da ILTB

Risco	PT ≥ 5mm	PT ≥ 10mm	Conversão*
MAIOR (indicado tratamento em qualquer idade)	HIV/Aids**	Silicose	Contatos de TB bacilífera
	Contatos adultos*** e contatos menores de 10 anos não vacinados com BCG ou vacinados há mais de 2 anos ****	Contatos com menos de 10 anos vacinados com BCG há menos de 2 anos	Profissional da saúde
	Uso de inibidores do TNF-α	Neoplasia de cabeça e pescoço	Profissional de laboratório de micobactéria
	Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB	Insuficiência renal em diálise	Trabalhador de sistema prisional
	Transplantados em terapia imonossupressora		Trabalhadores de instituições de longa permanência
MODERADO (indicado tratamento em < 65 anos)	Uso de corticosteroides (>15 mg de prednisona por > 1 mês)*	Diabetes melito	
MENOR***** (indicado tratamento em <50anos)		Baixo peso (<85% do peso ideal)	
		Tabagistas (≥ 1 maço/dia)	
		Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia	

Fonte: Brasil (2011).

* Conversão do PT – segunda PT com incremento de 10 mm em relação à primeira PT.

Situações especiais

Gestantes – recomenda-se adiar o tratamento da ILTB para após o parto.

Grávidas com infecção pelo HIV/Aids são orientadas para tratar a ILTB após o terceiro mês de gestação.

HIV/Aids – tratar os contatos que tenham radiografia de tórax normal e com:

- prova tuberculínica ≥ 5 mm.
- contatos intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos, independentemente do resultado da prova tuberculínica.
- prova tuberculínica < 5 mm com registro anterior de PT ≥ a 5 mm e não submetido a tratamento ou quimioprofilaxia, na ocasião.

Radiografia de tórax com presença de cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro, radiografias anteriores e, se necessário, TC de tórax), independentemente do resultado da PT.

Tratamento da ILTB em contatos de TBMDR

Tão logo o diagnóstico de TBMDR seja realizado, devem ser seguidas todas as etapas do processo de avaliação de contatos.

Os contatos de pacientes portadores de bacilos resistentes devem ser submetidos ao tratamento da ILTB, quando indicado, mas não há consenso a respeito do melhor esquema a ser utilizado. A decisão sobre o melhor tratamento da ILTB em contatos de TBMDR deve ser tomada pela unidade de referência terciária onde o caso-índice faz seu acompanhamento clínico.

Há apenas dois estudos, ambos observacionais, sobre o tratamento da ILTB em contatos de TBMDR. O primeiro é um estudo retrospectivo conduzido no Brasil, em que alguns pacientes foram tratados com H 400 mg/dia. Em relação aos contatos não tratados, não houve proteção pela INH, embora apenas metade dos casos secundários apresentasse o mesmo perfil de resistência (KRITSKI et al., 1996). No segundo estudo observacional, prospectivo, conduzido na África do Sul, crianças tratadas com três ou quatro fármacos, conforme o perfil de resistência do caso-índice, apresentaram redução do risco de adoecimento quando comparadas às crianças não tratadas (PINHEIRO et al., 2008). Entretanto, essas evidências são insuficientes para propor recomendações.

A OMS recomenda ou observar por dois anos ou usar H, com base na possibilidade de contaminação na comunidade (principalmente, em adultos), ou antes do desenvolvimento da resistência, nos casos de resistência secundária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). O Brasil segue a recomendação de indicar a H para o tratamento da ILTB em contatos de TBMDR.

Vacinações com BCG

A BCG utilizada no Brasil é sensível à INH, o que contraindica o uso das duas medidas concomitantemente.

A vacina BCG reduz o risco das manifestações graves da **primoinfecção**, como as disseminações hematogênicas e a meningoencefalite, mas não evita a infecção por *M. tuberculosis*. Ela confere imunidade por 10 a 15 anos, mas não protege os indivíduos já infectados. Por isso, nos países com elevada prevalência de infecção como o nosso, a vacina deve ser aplicada o mais cedo possível; idealmente, após o nascimento. Sua aplicação está indicada o mais precocemente possível, nas crianças HIV positivas assintomáticas e em filhos de mães HIV positivas, sendo contraindicada nos indivíduos HIV positivos.

Conservação e validade

A vacina BCG deve ser conservada em refrigerador, numa temperatura entre +2ºC e +8ºC. A vacina é inativada rapidamente, quando exposta diretamente aos raios solares. No entanto, não há risco de inativação se for exposta à luz artificial. Depois de reconstituída, a vacina deve ser utilizada no prazo máximo de seis horas. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente.

Dose e administração da vacina

No Brasil, a vacina BCG é prioritariamente indicada para as crianças de 0 a 4 anos de idade, sendo obrigatória para menores de 1 ano, como dispõe a Portaria n. 452, de 06/12/76, do Ministério da Saúde, e a Portaria n. 3.030, de outubro de 2010, que institui o calendário nacional de vacinação. A partir do nascimento, toda criança deve ser vacinada. Desde que não tenha sido administrada na unidade neonatal, a vacina deve ser feita quando a criança completar o primeiro mês de vida ou no seu primeiro comparecimento à Unidade de Saúde. Pessoas com qualquer idade podem ser vacinadas.

A aplicação da vacina é intradérmica, no braço direito, na altura da inserção inferior do músculo deltoide, em caso de primovacinação. Essa localização permite a fácil verificação da existência de cicatriz, para efeito de avaliação do programa, e limita as reações ganglionares à região axilar. A vacina BCG pode ser aplicada simultaneamente a outras vacinas, mesmo com as de vírus vivos.

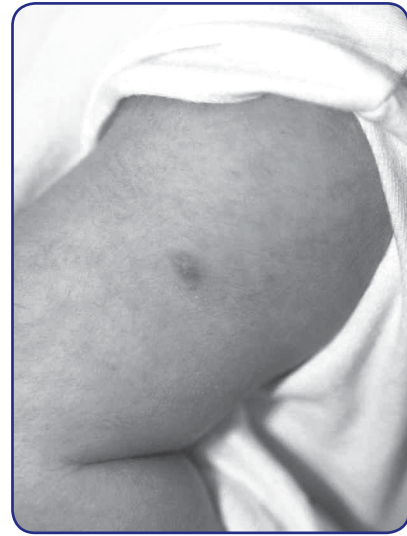
Recomenda-se vacinar:

- Recém-nascidos, sempre que possível na maternidade, desde que tenham peso igual ou superior a 2 kg e sem intercorrências clínicas.
- Lactentes já vacinados que não apresentarem cicatriz após seis meses devem ser revacinados apenas mais uma vez.
- Crianças de 0 a 4 anos de idade, incluindo as indígenas, preferencialmente em menores de 1 ano de idade.
- Recém-nascidos, filhos de mães com Aids.
- Crianças soropositivas para HIV ou filhos de mães com Aids, desde que sejam tuberculino-negativas e que não apresentem os sintomas dessa síndrome. Os vacinados nessas condições deverão ser acompanhados pela Vigilância Epidemiológica, nas Unidades de Referência para Aids.
- Contatos de doentes com hanseníase: aplicação de duas doses da vacina BCG em todos os contatos intradomiciliares dos casos de hanseníase, independente da forma clínica. O intervalo recomendado para a segunda dose da vacina BCG é a partir de seis meses da primeira dose (considerada a cicatriz por BCG prévia como primeira dose, independente do tempo de aplicação). Na dúvida, aplicar as duas doses recomendadas. A aplicação da primeira dose da vacina está condicionada à realização do exame dermatoneurológico. Na ocasião do exame dermatoneurológico, o contato deve ser bem orientado quanto ao período de incubação, transmissão, sinais e sintomas da hanseníase e retorno ao serviço, se necessário. Todo contato deve, também, receber orientação no sentido de que não se trata de vacina específica para a hanseníase e que, prioritariamente, está destinada ao grupo de risco, aos contatos intradomiciliares. Em alguns casos o aparecimento de sinais clínicos de hanseníase, logo após a vacinação, pode estar relacionado com o aumento da resposta imunológica em indivíduo anteriormente infectado. Nas gestantes, recomenda-se transferir a aplicação do BCG para depois de terminada a gravidez.

Os recém-nascidos contatos de tuberculosos bacilíferos farão previamente o tratamento da infecção latente ou a quimioprofilaxia primária.

Sempre que houver indicação de vacinação BCG em adultos, recomenda-se o aconselhamento para a realização do teste de detecção do HIV.

Fotos 1 e 2 – Vacina BCG em recém–nascido

Aplicação intradérmica

Mácula da vacina

Fotos: Ana Lourdes da Costa Rocha (2008).

Contraindicações da vacinação BCG

Relativas

- Recém-nascidos com peso inferior a 2 quilos.
- Afecções dermatológicas no local da vacinação ou generalizada.
- Uso de imunodepressores. A vacinação será adiada até 3 meses após o fim do tratamento.

Nesses casos, a vacinação será adiada até a resolução das situações apontadas.

Absolutas

- Gravidez.
- HIV positivos adultos (independentemente dos sintomas) e crianças sintomáticas.
- Imunodeficiência congênita.

Evolução da lesão vacinal, eventos adversos e conduta

A vacina BCG não provoca reações gerais, como febre ou mal-estar. Normalmente, nos menores de 1 ano, grupo prioritário, a reação local da vacina é de evolução lenta e benigna, variando de indivíduo para

indivíduo. Desde que a injeção intradérmica seja corretamente aplicada, a lesão vacinal evolui da seguinte forma:

- em torno da segunda semana, palpa-se uma zona endurecida, cujas dimensões variam de 3 a 9 mm;
- da quinta à sexta semana, o centro dessa lesão amolece, formando uma crosta;
- quando essa crosta cai, deixa em seu local uma úlcera de cerca de 2 a 6 mm de diâmetro, que desaparece lentamente entre a oitava e a décima terceira semanas, deixando como resultado uma cicatriz plana, com diâmetro de 3 a 7 mm. Em alguns casos, essa cicatrização é mais demorada, podendo prolongar-se até o quarto mês e, raramente, além do sexto mês.

Não se deve, no entanto, colocar qualquer medicamento nem cobrir a úlcera resultante da lesão de evolução normal; deve-se apenas mantê-la limpa, usando água e sabão.

O enfartamento ganglionar axilar, não supurado, pode ocorrer durante a evolução normal da lesão vacinal, desaparecendo espontaneamente, sem necessidade de tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico (drenagem).

Complicações da vacina BCG

Se aplicada corretamente por via intradérmica, as complicações são pouco frequentes. A maior parte resulta de técnica imperfeita, como aplicação profunda (subcutânea), inoculação de dose excessiva ou contaminação. As mais comuns são abscessos no local da aplicação, úlcera de tamanho exagerado e linfonodos flutuantes e fistulados.

A cicatriz queloide pode ocorrer em indivíduos com propensão genética, independentemente da técnica de aplicação. Seu aparecimento é mais frequente em pessoas já infectadas ou naquelas revacinadas.

Outras complicações, como *lupus vulgaris* e osteomielite, são raras, não havendo registro de ocorrência no Brasil. Lesões generalizadas são ainda mais raras e, em geral, associadas à deficiência imunológica.

O tratamento dessas complicações é feito com a administração de isoniazida, na dosagem de 10 mg/kg de peso (até, no máximo, 300 mg), diariamente, até a regressão da lesão, o que ocorre, em geral, em torno de 45 dias. Os abscessos frios e os linfonodos enfartados podem ser puncionados quando flutuantes, mas não devem ser incisados. Nos casos de reação lupoide, lesões graves ou generalizadas, a indicação de

tratamento deve ser com o esquema: isoniazida (10 mg/kg/dia); rifampicina (10 mg/kg/dia); e etambutol (25 mg/kg/dia), por dois meses, seguidos de isoniazida (10 mg/kg/dia) e rifampicina (10 mg/kg/dia) por quatro meses.

Na prática de Saúde Pública, têm sido raras as complicações decorrentes da aplicação de BCG.

Quando se notar, na rotina dos Serviços de Saúde, um aumento considerável do número de casos, convém rever o treinamento dos vacinadores.

Vacina BCG – um paradigma da discussão sobre proteção de vacinas bacterianas

Ao lado dos antimicrobianos, as vacinas representam um dos maiores avanços na medicina do século XX. Vacinas como a antivariólica e antipoliomielite foram responsáveis pela erradicação da varíola e da poliomielite. Mas o otimismo gerado por essas vacinas virais não se revelou igualmente em relação às vacinas antibacterianas.

Figura 3 – Cartaz de divulgação da BCG

Fonte: Acervo Casa de Oswaldo Cruz.

Muitas questões surgiram sobre a efetiva ação protetora destas vacinas, e não é comum encontrar estudos contraditórios sobre os resultados de sua aplicação. Hoje, muitas das contradições encontradas refletiram a expectativa que se tinha inicialmente sobre determinadas vacinas, sobre

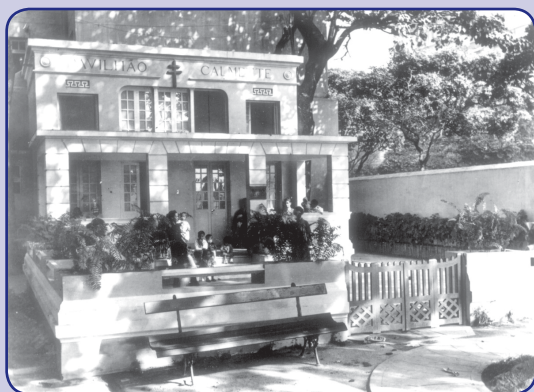
a faixa etária efetivamente protegida ou sobre as formas da doença que mais sofriam redução. A história dos estudos sobre os efeitos protetores da vacina BCG é um dos exemplos mais marcantes dessa questão, quando se partiu de uma expectativa máxima de proteção em todas as idades e de todas as formas, até chegar aos atuais conhecimentos, quando o sítio das contradições se revelou. No destaque a seguir essa evolução é apresentada.

História da vacina BCG

Há cerca de 80 anos vacinou-se a primeira criança. Já foram distribuídas 4,5 bilhões de doses, e mais de 70% das crianças do mundo receberam a vacina. A sigla BCG – Bacilo de Calmette e Guérin – deve-se aos dois cientistas que a desenvolveram a partir do bacilo cultivado inicialmente para sua produção. Este é originário de um bacilo bovino virulento, cultivado durante 13 anos em batata com bile de boi, com 230 repicagens quinzenais, denominado *Mycobacterium bovis* (BCG). O processo de mutação levou à perda da virulência e à manutenção das propriedades imunogênicas.

Foto 3 – Vacinação da BCG em domicílio

Fonte: Acervo Casa de Oswaldo Cruz.

Foto 4 – Pavilhão Calmette da Liga Brasileira Contra a Tuberculose

Fonte: Acervo Fundação Ataulpho de Paiva.

▶

A proteção conferida pelo BCG envolveu um forte debate científico. O primeiro estudo foi realizado no Instituto Pasteur de Lille, com cerca de 30 mil pessoas vacinadas, das quais metade em idade escolar. Em 20 anos de observação, o grau de proteção foi de 73,2%, sendo 54,5% para a tuberculose pulmonar e 83,6% para outras formas. A proteção nos vacinados antes dos 10 anos de idade foi de 78,6% e, no grupo dos vacinados com idade superior a 10 anos, foi de 65%. Na Inglaterra e na Escócia, o programa de vacinação permanente dos escolares com 13 anos forneceu cerca de 75% de proteção (12). Na Hungria, a vacinação de recém-nascidos e no grupo etário de 3 a 20 anos levou a uma queda da incidência da tuberculose nas crianças de 3 a 4 vezes mais rápida do que nos adultos. No total geral, estimou-se que, em consequência do programa de vacinação, houve menos 504.846 casos de tuberculose que o esperado. Na Romênia, a vacinação de recém-nascidos em larga escala levou ao decréscimo abrupto da tuberculose, de uma incidência de 77,4/100.000 para 19,4/100.000. Na Suécia, Dinamarca e Noruega, a redução da incidência da doença saltou de 10% para 25%, depois da introdução da vacinação BCG em crianças. Na Suécia, o grau de proteção foi de 85%. Frente à elevada redução da tuberculose, o país suspendeu a vacinação BCG. Com isso, a taxa de queda, que era de 95% antes de 1974, passou para 1,8% entre 1975 e 1982, e a incidência da doença aumentou, passando para 13,7% até 1989. Dentre os estudos de caso-controle realizados em 17 países, destacam-se 20. Destes, 17 foram feitos com neonatos vacinados, com índices de proteção até 5 anos após a vacinação variando entre 49% e 74%. Nos casos em que a vacinação foi feita entre os 10 e 14 anos, os índices de proteção foram inferiores. Três estudos indicaram que a proteção reduz com o passar do tempo, ficando entre 15% e 33% após 15 a 20 anos.

Com o desenvolvimento de estudos prospectivos controlados, no entanto, a proteção ao BCG variou entre 0% e 80%. Nos índios norte-americanos, nos adolescentes escolares da Inglaterra e nas crianças de Chicago, a proteção variou entre 75% e 80%. Nas populações de Porto Rico, Alabama e Mandanapalle, na Índia, os índices situaram-se entre 14% e 31%. Nos escolares da Geórgia e nos de Illinois, nos Estados Unidos, nenhuma proteção foi observada. Estudo controlado realizado mais recentemente em Chingleput, na Índia, com vacinados maiores que 15 anos, mostrou resultado nulo nos primeiros 5 anos e, estranhamente, 45% de proteção nos 5 anos seguintes. Análises aprofundadas revelaram que os três estudos com os melhores resultados tiveram metodologia correta, o que não ocorreu com os demais.

A interpretação desses resultados tão díspares levou à descoberta de fatores intervenientes sobre a proteção, sendo o principal a presença de infecção por micobactérias atípicas e de uma espécie de *Mycobacterium tuberculosis* que determinava longo intervalo de tempo entre a infecção ▶

e a manifestação clínica primária, denominada variedade Sul-Índia. A infecção por essas micobactérias provoca proteção inferior à produzida pelo BCG sozinho, diminuindo, então, as diferenças estatísticas entre os grupos vacinados e não vacinados dos estudos. Indiscutivelmente, estudos com metodologia e análise corretas demonstram o grande valor protetor do BCG.

A Escola de Saúde Pública de Harvard, Estados Unidos, fez a revisão de 1.264 artigos de vacinações BCG (22) metodologicamente corretos. Sete estudos tinham registros de óbitos por tuberculose e neles o grau protetor do BCG foi de 71%. A análise concluiu que, na média, o BCG reduz em 50% o risco de tuberculose. A proteção se verifica em diversas populações e em várias formas de tuberculose.

Surge, então, a questão: a proteção do BCG é maior sobre qual forma da tuberculose e em que idades? Descobriu-se que se dá nas manifestações graves da primoinfecção e nas idades mais baixas. Verificou-se que a vacinação BCG não evita a infecção e as reativações endógenas, mas protege contra as manifestações graves da primoinfecção – disseminações hematogênicas (miliar) e a meningoencefalite. Na Hungria, a mortalidade por meningoencefalite tuberculosa entre crianças até 1 ano de idade sofreu queda de 480%; no grupo de até 14 anos de idade, a queda foi menos drástica. Na França, em razão da vacinação BCG, estudaram-se os dados relativos ao diagnóstico da meningoencefalite tuberculosa com a eficácia do BCG estimada em 87,5%. O BCG diminuiu a meningoencefalite tuberculosa em 70% nas crianças com menos de 5 anos de idade. Estudos mais rigorosos de casos-controle, que avaliaram a meningoencefalite tuberculosa, registram proteção conferida pelo BCG entre 74% e 100%; apenas 1 revelou índice inferior: 52%.

No Brasil, de 1981 a 1990, a cobertura nacional pela vacinação BCG, em crianças de até 4 anos de idade, foi de 70%. Nesse período, se comparados os dados do estado de São Paulo, que tinha elevada cobertura (sempre acima de 80%), com os do Rio Grande do Sul, que não vacinava a população menor de 5 anos de idade até 1989, observou-se que a taxa de meningoencefalite tuberculosa decresceu 4,6% em São Paulo (1.05/100.000 em 1990) contra a estabilidade das taxas no Rio Grande do Sul (3,3 por 100.000 habitantes, em 1983, e de 3,2 por 100.000, em 1990).

A proteção conferida pelo BCG contra a meningoencefalite e contra a tuberculose miliar teve resultado homogêneo e maior que contra a forma pulmonar, em todos os estudos. A proteção contra as duas primeiras foi, em média, 86%. Contra a forma pulmonar, ela resultou baixa e heterogênea, levantando a suspeita de que essa diferença resultaria do fato de que a meningoencefalite e a tuberculose miliar teriam ocorrido principalmente nos mais jovens. Tal fato acarretaria menor tempo de ▸

exposição às possíveis interferências de outras exposições, entre elas as das micobactérias atípicas, sobre o sistema imune. Na forma pulmonar, mais tardia, além das chances da redução da imunidade conferida pelo BCG na infância, pode intervir a diversidade dos mecanismos patogenéticos, como a reativação endógena e a reinfecção exógena, com estados imunológicos diferentes. A progressão das formas pulmonares primárias estaria sujeita a situações imunes distintas. ■

Proteção do BCG contra micobactérias não tuberculosas e contra hanseníase

O BCG pode exercer proteção contra as micobacterioses. Isso foi verificado em países em que o risco de tuberculose caiu para níveis muitos baixos, como na Suécia. Nesse país, adenopatias devidas ao *Mycobacterium avium intracellulare* são mais comuns agora entre crianças de 1 a 4 anos. A incidência de micobacterioses nos períodos compreendidos entre 1969 e 1974 e entre 1981 e 1985 foi, respectivamente, de 0,6 e 5,7 por 100 mil. Destes, 83% foram pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* e 11% pelo *Mycobacterium malmoense*. A incidência de micobacterioses foi de 26,8 por 100 mil entre as crianças não vacinadas e de 4,6% por 100 mil entre as vacinadas com BCG.

Há muito se sabe que indivíduos vacinados com BCG tornam-se positivos à reação de lepromina (reação de Mitsuda), adquirindo imunidade contra a hanseníase virchowiana. Estudos epidemiológicos consignaram níveis significativos de proteção do BCG contra a hanseníase, como, por exemplo: Uganda (80%); Malani (45% a 60%); Nova Guiné (44%); sul da Índia (24% a 30%). Na Venezuela, o BCG administrado com bacilos da hanseníase mortos revelou proteção em contatos de hansenianos. A incidência da doença foi de 1,30/1.000 entre os vacinados com uma cicatriz; de zero entre os vacinados com duas cicatrizes; de 2,93/1.000 entre os contatos não vacinados. Nos vacinados, a proteção contra a lepra foi, respectivamente, de 45% e 100% (37).

A cepa de BCG usada no Brasil foi trazida do Instituto Pasteur por Moreau, em 1925. Arlindo de Assis a cultivou por muitos anos em meio com fécula de batata sem asparagina, o que deve ter concorrido para aquisição de certas características que a tornaram muito potente e com menor potencial de efeitos adversos. Recebeu a denominação cepa “Moreau-Rio de Janeiro”, sendo empregada por via oral (que é a técnica original) até 1973, quando foi substituída pela técnica intradérmica. As recomendações da vacinação, da revacinação, as contraindicações, a conduta em relação às reações adversas e outros pormenores

estão expostos no Guia de Vigilância Epidemiológica-Tuberculose do MS e da Fundação Nacional de Saúde (2002).

Vacina – uma questão de segurança

Usar um agente biológico envolve uma grave decisão e, portanto, seu emprego deve ser sistematizado e absolutamente seguro. Do mesmo modo, a produção desse agente tem de se revestir da mais absoluta seriedade e controle de qualidade. A seguir, o resumo de um exemplo histórico dessa questão.

Uma história trágica – O acidente Lubeck

Em 1930, ocorreu o chamado "acidente de Lubeck", no laboratório central de tuberculose dessa cidade, onde o BCG e o *Mycobacterium tuberculosis* eram cultivados na mesma estufa. Por troca acidental de rótulos dos tubos de cultura, 251 crianças receberam uma mistura de dois terços de BCG e um terço de bacilos virulentos. No primeiro ano, 77 delas morreram de tuberculose e mais 127 nos dois anos seguintes. Na investigação desse fato, uma comissão formada por eminentes pediatras, patologistas e bacteriologistas gastou 5 anos de pesquisas para demonstrar o erro cometido no laboratório, sendo seu responsável processado e condenado. Hoje, com técnica de biologia molecular, o *fingerprinting*, a demonstração da coexistência do *Mycobacterium tuberculosis* e do BCG seria verificada em 24 horas. Apesar do completo esclarecimento acerca do acidente de Lubeck, persistiram dúvidas, e múltiplas pesquisas tentaram "revirulentar" o *Mycobacterium bovis-BCG*, todas com resultados negativos. Em 1948, no I Congresso Mundial de BCG realizado em Paris, concluiu-se, por unanimidade, que o BCG era inócuo para a espécie humana e que tinha propriedades imunizantes (ROSEMBERG, 1994).

Outra questão que tem de ser levada em consideração sobre as vacinas com material biológico vivo se refere a possíveis mutações ao longo da sua reprodução controlada em laboratório.

Poderiam ocorrer alterações genéticas nas cepas de BCG?

A cepa original do BCG do Instituto Pasteur, mantida em subculturas em série nos laboratórios dos diversos países, sofreu alterações inevitáveis e incontroláveis em vários de seus atributos (caracteres morfológicos, velocidade de proliferação, resistência à liofilização, capacidade sensibilizante à tuberculina, potencial de efeitos adversos etc.). Isso fez com

que algumas delas passassem a determinar maior frequência de reações graves e que houvesse variações na faixa de proteção antituberculosa. Esses inconvenientes, em grande parte, foram sanados quando, em vez de proceder-se às repicagens culturais em série, adotou-se o sistema de lote de semente (*seed lot*). Nessa técnica, conserva-se a vacina liofilizada e faz-se a reconstituição apenas da quantidade necessária. Não obstante essas precauções, não há duas cepas idênticas de BCG, que diferem de laboratório para laboratório. A cepa brasileira de BCG adquiriu características próprias. Quando comparada com as cepas mais empregadas de sete outros países, a brasileira revelou-se como uma das mais potentes, com respostas tuberculínicas mais intensas e duradouras e com menores taxas de efeitos adversos.

Com as técnicas de biologia molecular, constataram-se as alterações ocorridas no genoma do BCG em regiões de sequências repetidas DR (*direct repeated*). Houve supressão da sequência de DR1 entre 1908 e 1921 na cepa cultivada no Instituto Pasteur, época em que a micobactéria perdeu virulência. Até 1948, em épocas sucessivas, houve cepas com supressão de DR2, DR3, DR14, DR8. Após 1925, quando a cepa Moreau foi trazida para o Brasil e para o Uruguai, houve supressão da sequência DR16. Por outro lado, o gene mpt24, presente em todas as cepas do *Micobacterium bovis*, está ausente no BCG. Este só tem uma cópia de inserção sequencial, a 113987, que difere em apenas dois aminoácidos da 186110, que é específica do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A DR1, a DR2, a DR3 e a 15987 estão sempre presentes no mesmo sítio do cromossomo do BCG, sugerindo que nesse *locus* existia um elemento ou elementos responsáveis pela virulência. Se a DR1 for integrada ao genoma do BCG, este adquire a expressão de várias proteínas existentes no DNA do *Mycobacterium tuberculosis* e do *Mycobacterium bovis*. O BCG perdeu definitivamente a virulência, porém seu DNA manteve grande parte das proteínas antigênicas desencadeadoras de mobilização celular protetora.

Há evidência de que, além desse poder protetor, nas áreas onde é administrado largamente, o BCG elimina a maioria das cepas do *Mycobacterium tuberculosis*, permanecendo as mais resistentes. Estudos de epidemiologia molecular, com técnica do *fingerprinting*, indicam que, nas áreas onde nunca se aplicou sistematicamente o BCG, como na Holanda, o *M. tuberculosis* se apresenta com muitas cepas de genótipos diferentes, ao contrário dos países com grande cobertura de BCG, onde são poucas as cepas com genótipos diferentes. Na China, na região de Beijing e na Tunísia parece ter havido seleção de cepas com genótipo mais resistente ao BCG. Seria de interesse averiguar se essa seleção ocorre no Brasil, com a grande cobertura da população infantil, com

70% de vacinados com BCG no decênio de 1981 a 1990 e praticamente 100% em muitas áreas, nos anos seguintes até a atualidade.

Programas de vacinação BCG: países como o Brasil ainda vacinarão a população por muitos anos

Na União Internacional Contra a Tuberculose (INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES, 1994), há consenso de que os programas de vacinação só devem ser suspensos quando:

1. a taxa anual média de notificação de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva for igual ou inferior a 5 casos por 100 mil habitantes durante os 3 últimos anos;
2. a taxa anual de notificação de meningoencefalite tuberculosa em crianças de menos de 5 anos for inferior a 1 caso por 10.000 milhões de habitantes nos últimos 5 anos;
3. o risco anual médio de infecção tuberculosa for igual ou inferior a 1%.

Mesmo depois de interrompido o programa de vacinação com BCG, recomenda-se manter a vacinação de grupos da população que apresentem taxas elevadas de notificação de tuberculose ativa.

Estudos de genética do bacilo da tuberculose e o futuro da vacina BCG

BCG recombinante mais potente

Através de manipulações genéticas é possível tornar o BCG mais potente, aumentando seu poder de proteção contra as reativações endógenas e contra as reinfecções exógenas, além de conferir-lhe qualidade polivalente.

Um princípio neste novo caminho é que não deve haver uma alternativa pela via de células de BCG morto ou de frações destas, pois têm fraco poder imunitário. Há evidência de que o BCG necessita de um adjuvante, que é elaborado pela célula bacteriana viva, para promover a imunização contra a tuberculose. Há indicações de que esse adjuvante seja uma proteína dimérica de 46KDA (kilodáltons), elaborada em quantidade maior ou menor conforme o caso, variando assim a potência protetora. Deste modo, é imprescindível usar o BCG vivo; e, para aumentar sua atividade imunitária, deve-se inserir em seu DNA epítopos do *Mycobacterium tuberculosis* com alto poder imunizante. Um desses epítopos é a proteína ESAT-6, havendo outros elementos desencadeadores de respostas celulares pelos linfócitos e pelos macrófagos.

BCG polivalente

A produção de um BCG polivalente traz perspectivas promissoras para a imunização contra a hanseníase. O *Mycobacterium leprae*, cujo genoma já está decodificado, possui proteínas antigênicas e hidrocarbonetos de grande poder mobilizador de células que, inseridos no DNA do BCG, podem elevar ainda mais seu poder de proteção antileprótica.

A transformação genética do BCG pode ser feita para ampliar a sua polivalência, incorporando novas funções como vacina. A obtenção de um vetor capaz de levar vírus e antígenos de bactérias patogênicas para dentro do DNA do BCG é uma das fronteiras tecnológicas que deverão se ampliar nos próximos anos. Até o momento, o vetor mais eficiente é um plasmídio de micobactéria de crescimento rápido hibridado, com bacteriófago de micobactéria. Esse plasmídeo, com múltiplos agentes antigênicos em várias doenças, inserido no DNA do BCG, modificaria seu genótipo, tornando a vacina polivalente. A concretização dessa perspectiva representará excepcional progresso no campo da profilaxia.

Vacinas DNA antituberculosas

O genoma do *Mycobacterium tuberculosis* é inteiramente conhecido. Continuamente são descobertos elementos do genoma com alto poder imunitário contra a tuberculose. Isso abre perspectiva para a criação de uma vacina DNA. A ESAT-6, de baixo peso molecular (6KDA), não existente no BCG, é uma proteína isolada do genoma do *M. tuberculosis*, que tem o maior poder conhecido de mobilizar a resposta celular para destruição do bacilo da tuberculose, além de diagnóstico específico evitando reações cruzadas. Algumas das proteínas isoladas do DNA do *M. tuberculosis*, como a ESAT-6 e a Ag 85 (ABC), são potentes ativadoras de macrófagos, de linfócitos T CD4 e CD8, de subtipos Th1 e Th2, linfocinas, células citotóxicas e citolíticas (*killer cells*), interferon beta e gama além de anticorpos em geral.

Até o momento, as vacinas DNA antituberculosas desenvolvidas pelas técnicas existentes promovem uma imunidade que dura pouco tempo. A não ser que fatos novos surjam nos próximos anos, com os elementos de hoje, estima-se que, pelo menos, 10 anos se passarão antes que essas vacinas possam ser efetivas na profilaxia da tuberculose.

BCG recombinante

Entrementes, continuar-se-á contando com o clássico BCG e com a construção de um BCG recombinante, cujos estudos estão adiantados.

A escolha do BCG como veículo mais potente de proteção e como base de uma "polivacina" baseia-se nos seguintes dados:

- em todo o mundo, 4,5 bilhões de doses foram administradas e mais de 70% das crianças receberam a vacina nos últimos 45 anos;
- o BCG é a vacina com mais baixa incidência de efeitos adversos graves (0,004%);
- o BCG não produz complicações nas crianças HIV positivas, assintomáticas e é recomendado nos filhos de mães infectadas com esse vírus; assim como a vacina oral antipólio é a única vacina recomendada para o recém-nascido.

Biossegurança

Embora a alta prevalência de TB em todo o mundo (um terço da população) aponte para um possível fracasso das medidas para conter a transmissão do bacilo, a questão da biossegurança se torna cada vez mais relevante e deve interessar não apenas ao profissional, mas a toda a comunidade dos serviços de saúde (pacientes, familiares de pacientes, prestadores de serviços etc.), tendo em vista o maior risco de contaminação nessas instituições.

Este tema tem suscitado uma série de publicações em todo o mundo, que constatam o maior risco de infecção tuberculosa nos profissionais de saúde e aponta para dificuldades de isolamento aéreo eficaz, por conta tanto das características do bacilo quanto das técnicas e seus custos.

Um estudo publicado em 1985, por Styblo, revelou que o risco de infecção tuberculosa na população geral é de 1%, equivalendo a uma incidência de 50 a 60 casos pulmonares bacilíferos. Em um estudo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ) e publicado em 1998, Muzy de Souza et al. avaliaram 351 profissionais da saúde da instituição submetidos a um inquérito tuberculínico. Esse estudo revelou uma taxa de conversão geral de 8%, sendo que, para os médicos, essa taxa foi de 15%; para os enfermeiros, de 13%; e para profissionais com funções administrativas, de 0,9%.

Em 1999, a Organização Mundial da Saúde elaborou um documento com Diretrizes para Prevenção da Tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999) em locais com recursos limitados, definindo estratégias efetivas e de custos reduzidos para prevenir a transmissão do *M. tuberculosis* aos profissionais da saúde.

No Brasil, até o ano 2000, a tuberculose não era considerada como doença ocupacional, por sua alta prevalência. Consequentemente, não existia uma definição formal sobre essa questão por parte dos órgãos normativos, tanto em nível federal (Ministério da Saúde), bem como em nível de Secretarias de Saúde Estaduais e Municipais. Neste ano, o Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS-INSS), através da Resolução n.10, de 23/12/99 (Brasil, 2000), reconheceu a tuberculose como doença que pode estar relacionada ao trabalho.

Essa resolução considera que, em circunstâncias ocupacionais, a exposição ao *Myccobacterium tuberculosis* ou ao *Mycobaterium bovis* pode ser considerada como fator de risco, no conjunto de fatores associados à etiologia da doença, além de evidenciar que a tuberculose, relacionada com trabalho, tem sido frequentemente observada em profissionais que exercem atividades em laboratórios de micologia, e em atividades assistenciais, que propiciam contato direto com produtos contaminados ou com doentes, cujos exames bacteriológicos são positivos. No entanto, não existe ainda uma legislação específica sobre biossegurança em TB que oriente os gestores das instituições para que as medidas recomendadas sejam de fato implementadas.

Nos locais em que a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar ou a de Saúde do Trabalhador não assuma as atividades, preconiza-se, em nível estadual e/ou municipal, uma Comissão própria para auxiliar a implantação de medidas de biossegurança em tuberculose, na dependência do grau e de complexidade da Unidade de Saúde. Essa Comissão deve ser constituída por dois ou mais profissionais da saúde, preferencialmente enfermeiro e médico (pneumologista ou infectologista), com experiência em tuberculose, na área de saúde pública e em medidas de engenharia.

Para refletir

Você reconhece algum risco de contágio por TB em seu local de trabalho?

Medidas de biossegurança

As medidas de biossegurança para um país como o Brasil, de alta prevalência de TB, não podem ser idênticas às de países como os Estados Unidos, onde são adotadas com rigor apenas nas Unidades de Saúde das áreas focais da doença. No país temos diversos tipos de Unidades

de Saúde, com características próprias, que variam quanto a localização geográfica, dimensão, projeto arquitetônico, organização, prestação de serviço e área de assistência. Consequentemente, as medidas de controle de infecção devem-se adequar ao perfil de cada unidade, visando reduzir a transmissão do *M. tuberculosis* de paciente para paciente, ou de paciente para profissionais da saúde, dentro da Unidade de Saúde.

As medidas de controle são classificadas em três grupos: administrativas ou gerenciais; de controle ambiental ou de engenharia; e de proteção individual. De acordo com o perfil de cada unidade, as medidas de biossegurança devem ser implementadas, com a amplitude proporcional ao risco de transmissão do bacilo da tuberculose.

Nas Unidades de Saúde com tratamento ambulatorial, o plano de controle pode ser feito pela Comissão Estadual e Municipal de controle de infecção de tuberculose. Nas unidades de referência com internação hospitalar, o plano deve ser feito pela Comissão constituída por profissionais da saúde da própria unidade, que têm a responsabilidade de implantar, implementar e avaliar o controle.

Medidas administrativas

As medidas administrativas são consideradas as mais importantes. A recomendação de prioridade para a implantação dessas medidas decorre de sua eficácia comprovada, da relativa facilidade de implantação e do seu baixo custo. Fundamentam-se na identificação precoce de casos potencialmente infectantes, na agilidade em iniciar o tratamento efetivo e no controle do fluxo do paciente na instituição.

Identificação e diagnóstico precoces

A identificação precoce do sintomático respiratório e a agilização do diagnóstico bacteriológico são fatores fundamentais para a eficácia do controle da transmissão da tuberculose.

Esforços devem ser feitos para garantir que a coleta de escarro, a realização do exame bacteriológico e a entrega dos resultados estejam disponíveis em 24 horas.

O diagnóstico precoce com o isolamento de pacientes com tuberculose bacilífera nos casos de hospitalização, e a iniciação imediata do tratamento adequado, são decisivos na redução da transmissão do *M. Tuberculosis* em unidades hospitalares. Pacientes hospitalizados por dias ou semanas, sem que haja suspeita do diagnóstico de tuberculose, colocam em risco outros pacientes, bem como os profissionais da saúde.

Coleta de escarro

A coleta de escarro deve ser feita em local arejado, com luz solar e longe de outros pacientes e dos profissionais da unidade. Quando não for possível realizar a coleta em local aberto, esta deverá ser feita em áreas bem ventiladas, nas quais o risco de exposição dos profissionais da saúde e de outros pacientes seja mínimo. Quanto ao escarro induzido, deve-se identificar um ambiente apropriado para a sua realização.

Foto 5 – Sala de espera da Policlínica Newton Bethlen, Jacarepaguá – Rio de Janeiro

Foto: Ana Lourdes da Costa Rocha (2008).

Identificação das áreas de risco

Para determinar o risco devemos considerar o número de casos de tuberculose pulmonar por ano na unidade e as áreas especiais ou ocupadas pelo programa específico. Deve-se identificar, classificar e sinalizar, em toda a instituição, as áreas de risco de transmissão do *M. tuberculosis*. Nem todas as áreas de uma instituição possuem o mesmo risco, deve-se atentar principalmente para as áreas onde os pacientes tuberculosos são atendidos (sala de espera, laboratórios, farmácia, ambulatórios, enfermarias, quartos de isolamento, emergências, terapia intensiva, setores de radiologia, broncoscopia, escarro induzido, espirometria, necropsia etc).

Outros fatores influenciam a avaliação do risco: o tempo de permanência do paciente bacilífero em determinada área da instituição; a oferta de procedimentos especiais, como broncoscopia ou escarro induzido; e, finalmente, a análise dos resultados dos testes tuberculínicos dos profissionais da saúde.

Todas essas informações orientarão a elaboração de um plano para a aplicação das medidas de controle, prioritariamente, nas áreas consideradas de alto risco.

Capacitação dos profissionais da saúde

Os profissionais da saúde devem receber, por ocasião de sua admissão e periodicamente, orientação adequada sobre o controle da infecção tuberculosa. Devem compreender a importância das medidas de controle e de sua participação em implantá-las. Devem reconhecer as áreas de risco da Unidade de Saúde.

O treinamento deve incluir aspectos epidemiológicos da transmissão da tuberculose, o risco ocupacional e as práticas profissionais que reduzem a probabilidade de haver infecção, além das normas de isolamento e o uso de máscaras de proteção respiratória. Deve incluir ainda o propósito dos testes tuberculínicos, a diferença entre tuberculose infecção e doença, da eficácia e segurança da vacinação BCG, assim como o significado do PPD entre vacinados.

Orientação do paciente

Os pacientes devem ser informados sobre a transmissão do *M. tuberculosis* e orientados a cobrir a boca e o nariz quando tossirem ou espirrarem, utilizando preferencialmente um lenço descartável ou máscaras cirúrgicas para reduzir a geração de partículas infectantes no ambiente. Cartazes enfatizando essas medidas podem ser colocados nas salas de espera.

Triagem e avaliação dos suspeitos de tuberculose na demanda da US

A avaliação da demanda e uma rotina para identificação e atendimento dos sintomáticos respiratórios e casos de tuberculose, além de importantes medidas de controle, podem reduzir a exposição dos profissionais e de outros pacientes. Esta rotina deve contemplar aspectos variados, tais como:

- sala de espera específica para TB, aberta e bem ventilada;
- deve ser evitado o acúmulo de pacientes nas salas de espera, por meio do escalonamento das consultas, ao longo do turno ou mesmo através de consultas com hora marcada;
- se não houver uma área determinada para o atendimento dos sintomáticos respiratórios, deve-se priorizar o seu atendimento;

- uma vez diagnosticada a tuberculose, deve-se iniciar imediatamente o tratamento.

Hospitalização

Quando houver indicação de internação, recomenda-se que o isolamento dos pacientes se faça em quartos individuais. Na falta de quartos suficientes, é aceita a alocação de mais de um paciente por quarto, desde que apresentem tuberculose confirmada e estejam em tratamento efetivo e que não haja suspeita de resistência medicamentosa (como nos casos de retratamento ou de contato de paciente com tuberculose MR). O paciente só deve ser liberado após 3 baciloscopias negativas consecutivas, realizadas duas semanas após o início do tratamento. Idealmente esses quartos devem ter um controle ambiental adequado.

Recomenda-se organizar o atendimento com as seguintes diretrizes:

- marcar a hora do exame de pacientes internados com tuberculose, confirmados ou suspeitos, para horários de pouco movimento, como no fim da tarde;
- priorizar o atendimento do paciente com tuberculose confirmada ou de suspeitos para reduzir o tempo de permanência no setor;
- fornecer máscaras cirúrgicas para os pacientes e para os sintomáticos respiratórios circularem pelos serviços, quando necessário;
- utilizar salas com a melhor ventilação para realização dos procedimentos;
- realizar cirurgias nos pacientes com tuberculose ainda no período infectante somente em casos de urgência, pois as salas de cirurgia e de necropsia, em geral, são pouco ventiladas e podem colocar em risco os profissionais da saúde durante os procedimentos realizados em tuberculosos (suspeita ou confirmada).

Para refletir

Como podem ser melhoradas as medidas administrativas de biossegurança em sua unidade de atuação? Alguma delas depende de sua atuação?

Medidas de controle ambiental

As medidas de controle ambiental baseiam-se na seguinte assertiva: quanto maior a diluição e a remoção das partículas infectantes do ar ambiente, menor o risco de infecção pelo bacilo.

Estas medidas devem ser consideradas somente após definição das medidas administrativas apropriadas para a Unidade de Saúde. Se as medidas administrativas estiverem inadequadas, as medidas de controle ambiental não serão totalmente eficazes na redução do risco de transmissão.

A implementação das medidas dependerá de uma avaliação prévia: o número e o fluxo dos pacientes suspeitos e confirmados; a localização dos setores de atendimento; as áreas consideradas de maior risco de transmissão; a arquitetura da Unidade de Saúde; e os recursos financeiros disponíveis.

As áreas prioritárias para implantação dessas medidas são as consideradas como de maior chance de gerar partículas infectantes, consequentemente de maior risco de transmissão. O ar proveniente dessas áreas deve ser dirigido para um local afastado da circulação de pessoas. Para tanto, esses ambientes devem estar sob pressão negativa em relação às áreas internas adjacentes. Essa pressão negativa pode ser obtida com o uso de exaustores. O uso de ventiladores colocados em pontos estratégicos (entre o profissional da saúde e o paciente, direcionando o ar para o exterior através de uma janela ampla) pode ser uma alternativa para aumentar o número de trocas de ar por hora, bem como para criar pressão negativa.

Caso não seja viável esse direcionamento do ar, este poderá recircular, desde que devidamente filtrado por equipamentos tipo HEPA (*high efficiency particulate air*). Esses filtros conseguem remover 99,97% das partículas com 0,3 µm de diâmetro em suspensão. São utilizados para purificar o ar de exaustão de ambientes contaminados, recircular o ar para outras salas ou mesmo dentro do próprio ambiente, promovendo um número adequado de trocas de ar de acordo com as características do local. Podem ser colocados em dutos de exaustão, no teto das salas ou em unidades móveis de filtração. Hoje já se encontram disponíveis filtros HEPA portáteis, capazes de assegurar boa filtração para ambientes de até 9-10 m^2.

A radiação ultravioleta é eficaz na inativação do bacilo em condições experimentais, variando de acordo com a intensidade da radiação, do grau de ventilação e do nível de umidade ambiente. Além desses fato-

res limitantes do seu uso, existe a possibilidade de ocasionar ceratoconjuntivites e câncer. A avaliação dos prós e contras não recomenda o seu uso em caráter geral como medida de controle ambiental. Uma situação especial de uso da radiação ultravioleta é na cabine de segurança biológica (utilizada nos laboratórios).

As medidas de controle ambiental devem ser monitoradas periodicamente pela Comissão de Controle de Infecção, e os equipamentos utilizados devem estar em permanente manutenção.

Foto 6 – Consultório da Policlínica Newton Bethlen, Jacarepaguá – Rio de Janeiro

Foto: Ana Lourdes da Costa Rocha (2008).

Medidas de proteção individual

A proteção respiratória consiste no uso de máscaras especiais (respiradores N95) e é considerada como a última linha de defesa dos profissionais contra a infecção tuberculosa. Essas máscaras devem ter a capacidade de filtrar partículas de 0,3 µm de diâmetro, com eficiência de 95%, e de se adaptar adequadamente a diferentes tipos e formato de rosto.

As máscaras especiais devem ser utilizadas pelos profissionais em locais onde medidas administrativas e de controle ambiental não sejam suficientes para impedir a inalação das partículas infectantes.

Podem ser reutilizadas pelo mesmo profissional por períodos longos, desde que se mantenham íntegras, secas e limpas, sem áreas rasgadas, puídas ou amassadas. Devem ser guardadas em locais limpos e secos, evitando-se seu armazenamento em sacos plásticos após o uso, pois estes retêm umidade.

Os profissionais da saúde devem ser treinados quanto ao uso correto deste equipamento de proteção individual (EPI). Os profissionais com bigode ou barba não estão adequadamente protegidos, pois os pelos não permitem uma perfeita adaptação da máscara à face.

Recomenda-se o uso de máscaras especiais certificadas pela NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) ou pela Fundacentro no Brasil.

As máscaras cirúrgicas não oferecem proteção adequada aos profissionais da saúde, sendo o seu uso destinado aos pacientes suspeitos ou confirmados, com finalidade de contenção das partículas no momento em que estas são geradas (tosse, espirros ou fala).

Para o atendimento ambulatorial de pacientes com TB pulmonar, confirmada ou sob suspeita, recomenda-se que:

- os profissionais da saúde orientem os sintomáticos respiratórios sobre a necessidade do uso de máscaras cirúrgicas ou lenços de papel ao entrarem no setor de atendimento ou de procedimento, durante o tempo em que nele permanecerem;
- os profissionais da saúde utilizem as máscaras especiais (respiradores N95), desde que não haja ventilação e/ou exaustão adequadas no local;
- os profissionais de laboratório ou aqueles que, em ambientes fechados, realizam procedimentos que promovam a formação de partículas infectantes utilizem as máscaras especiais (respiradores N95), por ocasião da manipulação dos materiais e/ou realização de exames, durante todo o tempo em que permanecerem no local;
- o acesso ao laboratório e aos locais onde se realizam tais procedimentos deve ser restrito aos funcionários responsáveis.

Avaliação das medidas de controle de infecção

A avaliação de eficácia das medidas de controle da infecção tuberculosa é muito difícil, pela alta prevalência de infecção da nossa população. Supervisões das rotinas básicas implantadas nas Unidades de Saúde devem ser realizadas periodicamente, e os impactos na redução do risco de infecção podem ser verificados por indicadores indiretos:

- o tempo entre a admissão do paciente na Unidade de Saúde e a identificação da suspeita de tuberculose;
- o tempo entre suspeição diagnóstica e a realização de exames adequados;

- o tempo entre a solicitação da baciloscopia e a comunicação do resultado;
- o tempo entre a entrega do resultado e o início de tratamento;
- o tempo entre a admissão na Unidade Hospitalar e o início do isolamento respiratório em quartos especiais e a duração deste.

A avaliação das medidas de controle pode ser usada para identificação das áreas que necessitem de melhorias. De uma maneira geral, a eficácia das medidas de controle será maior quanto menor o tempo de permanência do paciente bacilífero em uma Unidade de Saúde.

Biossegurança dos profissionais da saúde

Todos os profissionais da saúde devem ser submetidos a exames pré-admissionais e periódicos que incluam a prova tuberculínica (PT). Os que se apresentarem não reatores (PPD entre 0 e 4 mm) deverão ser submetidos a uma nova testagem, num prazo máximo de três semanas, com o objetivo de detectar o efeito *booster*. Quando tal precaução não é observada, pode haver posteriormente interpretações incorretas de viragem tuberculínica (aumento de 10 mm em relação ao primeiro teste, com um intervalo de 1 ano). Quando um profissional apresentar viragem tuberculínica, sem sinais clínicos e sem imagens radiológicas sugestivas de doença ativa, recomenda-se a quimioprofilaxia.

Todo profissional da saúde com sinais ou sintomas compatíveis com tuberculose deve ser prontamente avaliado, submetido ao exame de baciloscopia e a outros. Não deve retornar às suas atividades até que o diagnóstico seja excluído ou até que esteja sob tratamento e não seja mais infectante. Finalmente, recomenda-se aos profissionais da saúde com imunodeficiências como Aids ou em uso de drogas imunossupressoras que desenvolvam suas atividades em locais com menor risco possível de exposição ao *M. tuberculosis*.

Medidas de biossegurança para Tuberculose Multirresistente (TBMR)

Especificamente para a TBMR, não há recomendações diferentes das indicadas para a TB. A importância dessas medidas deve ser ressaltada, e sua implementação deve ser exaustivamente discutida com a equipe multidisciplinar e com os gestores, pois o bacilo multirresistente tem a mesma capacidade de transmissão que o bacilo sensível, existem casos confirmados de transmissão e adoecimento, tanto intradomiciliar quanto em instituições de saúde, e o prognóstico da doença é reservado.

Referências

BARRETO, M. L. et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 9, n. 10, p. 1171-1173, 2005.

BEHR, M. A. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*, Washington, DC, v. 284, p. 1520, 1999.

BEIGEL, I. Et al. Seminário de biossegurança em tuberculose: necessidade e direito. *Boletim de Pneumologia Sanitári*a, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, jul./dez. 2001.

BRASIL. Ministério da Previdência e da Assistência Social. Resolução n. 10, de 23 de dezembro de 1999. *Diário Oficial da União*, n. 77, 20 abr. 2000. Seção1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Recomendações para a terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV:* consenso 2008. Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. Brasilia, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias*. Brasilia, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. *Recomendações para o manejo da coinfecção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/Aids*. Brasília, DF, 2013.

CALMETTE, A. *L'infection bacilaire et la tuberculose chez l'homme et chez animaux:* étude biologique et expérimentale, vaccination preventive. Paris: Masson, 1936.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium Tuberculosis in health-care facilities*. Atlanta, 1994.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Guia de vigilância epidemiologia da TBMR.* Rio de Janeiro, 2007.

COLDITZ, G. A. et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 271, p. 699, 1994.

COMSTOCK, G W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 3, n. 10, p. 847-850, 1999.

CONDE, M. B. et al. III diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, out. 2009.

CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE, 1. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 23, n. 6, p. 279-342, 1997.

DAM, H. C.; HITZE, K. L. *Vaccination con BCG de recien nascidos y lactantes.* Geneva: Who/Unit Tuberculosis, [19--]. (WHO/TB/76.104).

FALCÃO, Edgard de Cerqueira. *A incompreensão de uma época:* Oswaldo Cruz e a caricatura. São Paulo: Revista dos Tribunais, 1971.

FEREBEE, S. H. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Advances in Tuberculosis Research*, Basel, v. 17, p. 28-106, 1969.

FITZGERALD, J. M.; GAFNI, A. A. Cost-effectiveness analysis of the routine use of isoniazid prophylaxis in patients wit a positive mantoux skin test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 142, p. 848-853, 1990.

FUNDACAO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Manual de normas de vacinação*. Brasilia, DF, 2001.

FUNDAÇAO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). *Tuberculose:* guia de vigilância epidemiológica. Brasília, DF, 2002.

GIRLING, D. J. Estudio controlado en doble-ciego de quimioprofilaxis de la tuberculosis en pacientes con silicosis en in Hong Kong. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias*, Paris, v. 66, p. 13-14, 1990/1991. Suplemento.

GRZYBOWSKI, S. Tratamiento preventivo para el control de la tuberculosis en los paises en desarrollo. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias,* Paris, v. 66, p. 25, 1990/1991. Suplemento.

GUERIN, N. BCG en los individuos infectados por HIV. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias,* Paris, v. 66, p. 33-34, 1990/1991. Suplemento.

INFORME técnico sobre vacinação e revacinação BCG, 2. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1994.

INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS. Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization*,Geneva, v. 60, 1982.

INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with low prevalence of tuberculosis: a statement of the IUATLD. *Tuber Lung Dis*, v. 75, n. 3, p. 179-180, 1994.

JORDAN, T. J. Tratamiento preventivo con isoniacida para los sujetos reactivos a la tuberculina de bajo riesgo. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias*, Paris, v. 66, p. 21-22, 1990/1991. Suplemento.

KRITSKI, A. L. et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 153, p. 331-335, 1996.

KRITISKI, A. L. et al. *Tuberculose:* do ambulatório à enfermaria. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

MCDERMOTT, W. Microbial persistence. *Yale Journal of Biology and Medicine*, New Haven, v. 30, 1958.

MEHTA, J. B. et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis. *Chest*, Park Ridge,v. 94, n. 1, p. 138-141, 1998.

MILLE, B. La tuberculosis en sujetos tuberculino positivos con alto riesgo de tuberculosis. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias*, Paris, v. 66, p. 17-19, 1990/1991. Suplemento.

PAI, M.; MENZIES, R. *Diagnosis of latent tuberculosis infection in adults*. Waltham: UptoDate, [200-].

PINEIRO, P. et al. Exposicion a tuberculosis multirresistente: estudio y seguimiento de nueve ninos. *Anales de Pediatría*, Barcelona, v. 68, n. 5, p. 490-495, 2008.

RODRIGUES, L. A.; DIWAN, U. K.; WHELLER, J. G. Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, London, v. 22, n. 6, p. 1154-1158, Dec. 1993.

ROPER, W. L. Prevention: CDC commitmment to quality of health care. *American Society for Microbiology News*, Washington, DC, v. 56, n. 11, p. 556-557, 1990.

ROSEMBERG, J. Do acidente de Lubeck ao advento do BCG recombinante com maior poder protetor e polivalente. *Pulmão RJ*, Rio de Janeiro, v. 4, p. 29-46, 1994.

SOUZA, G. R. M. et al. A PPD convertion among 351 health care workers in a General Hospital – Aids Reference Center – Rio de Janeiro, Brazil. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 157, n. 3, p. 795A, 1998.

SOUZA, G. R. M. et al. et al. Viragem da prova tuberculínica entre profissionais de saúde em atividades num hospital universitário, referência para Aids, no Rio de Janeiro, Brasil. *Pulmão RJ*, Rio de Janeiro, v. 11, p. 64-75, 2002.

STYBLO, K. Relación entre riesgo infeccion tuberculosa y riesgo de desarollar uma tuberculosis contagiosa. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias*, Paris, v. 60, n. 3-4, p. 117-119, 1985.

STYBLO, K. Quimioterapia preventiva para el control de la tuberculosis en los pa!ses en desarrollo. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias*, Paris, v. 66, p. 27-28, 1990/1991. Suplemento.

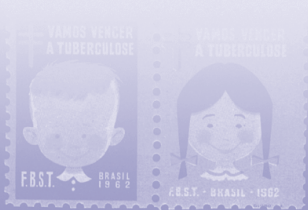
TIDIJANI, O.; AMEDONNE, A.; DAM, H. G. T. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle*, v. 67, p. 269-281, 1986.

TSEVAT, J. et al. Isoniazid for tInhe tuberculosis reactor: take it or leave it. *American Review of Respiratory Disease*, New York, v. 137, p. 215-220, 1988.

TSEVAT, J. et al. Tratamiento preventivo con isoniacida para adultos reactivos a la tuberculina: punto de vista contra. *Boletin Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias*, Paris, v. 66, p. 23-24, 1990/1991. Suplemento.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health-care facilities in resource-limited settings*. Geneva, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing:* WHO report 2006. Geneva, 2006. (WHO/HTM/TB/2006.362). Disponível em: <www.who.int/tb/publications/global_reports/en/>. Acesso em: 25 maio 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Geneva, 2009.

Anexo A

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE

Nº

TUBERCULOSE PULMONAR: Paciente com tosse com expectoração por três ou mais semanas, febre, perda de peso e apetite, com confirmação bacteriológica por baciloscopia direta e/ou cultura e/ou com imagem radiológica sugestiva de tuberculose.
TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: Paciente com evidências clínicas, achados laboratoriais, inclusive histopatológicos, compatíveis com tuberculose extrapulmonar ativa, ou pacientes com pelo menos uma cultura positiva para M. tuberculosis de material proveniente de localização extrapulmonar.

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação — 2 - Individual

2 Agravo/doença — TUBERCULOSE — Código (CID10) A16.9

3 Data da Notificação

4 UF — 5 Município de Notificação — Código (IBGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) — Código — 7 Data do Diagnóstico

Notificação Individual

8 Nome do Paciente — 9 Data de Nascimento

10 (ou) Idade — 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano

11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado

12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4-Idade gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado

13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado

14 Escolaridade
0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10-Não se aplica

15 Número do Cartão SUS — 16 Nome da mãe

Dados de Residência

17 UF — 18 Município de Residência — Código (IBGE) — 19 Distrito

20 Bairro — 21 Logradouro (rua, avenida,...) — Código

22 Número — 23 Complemento (apto., casa, ...) — 24 Geo campo 1

25 Geo campo 2 — 26 Ponto de Referência — 27 CEP

28 (DDD) Telefone — 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado — 30 País (se residente fora do Brasil)

Dados Complementares do Caso

Antecedentes Epidemiológicos

31 Nº do Prontuário — 32 Ocupação

33 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe 5 - Transferência

34 Institucionalizado 1- Não 2- Presídio 3- Asilo 4- Orfanato 5- Hospital Psiquiátrico 6- Outro 9- Ignorado

Dados Clínicos

35 Raio X do Tórax 1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado

36 Teste Tuberculínico 1 - Não Reator 2 - Reator Fraco 3 - Reator Forte 4 - Não Realizado

37 Forma 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar

38 Se Extrapulmonar 1 - Pleural 2 - Gang. Perif. 3 - Geniturinária 4 - Óssea 5 - Ocular 6 - Miliar 7 - Meningoencefálico 8 - Cutânea 9 - Laringea 10 - Outra

39 Agravos Associados 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado — Aids — Alcoolismo — Diabetes — Doença Mental — Outras

Dados do Laboratório

40 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) 1ª amostra 2ª amostra — 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada

41 Baciloscopia de Outro Material 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada

42 Cultura de Escarro 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Em Andamento 4 - Não Realizada

43 Cultura de Outro Material 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Em Andamento 4 - Não Realizada

44 HIV 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado

45 Histopatologia 1 - Baar Positivo 2 - Sugestivo de TB 3 - Não Sugestivo de TB 4 - Em Andamento 5 - Não Realizado

Tratamento

46 Data de Início do Tratamento Atual

47 Drogas 1 - Sim 2 - Não — Rifampicina — Isoniazida — Pirazinamida — Etionamida — Etambutol — Estreptomicina — Outras

48 Indicado para Tratamento Supervisionado (TS/DOTS)? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

49 Número de Contatos Registrados

50 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Investigador

Município/Unidade de Saúde — Cód. da Unid. de Saúde

Nome — Função — Assinatura

Tuberculose — Sinan NET — SVS 18/05/2006

Tuberculose - Instruções para o preenchimento
Ficha de notificação/investigação – Sinan NET

CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO é aquele cuja ausência de dado impossibilita a inclusão da notificação ou da investigação no Sinan.

CAMPO ESSENCIAL é aquele que, apesar de não ser obrigatório, registra dado necessário à investigação do caso ou ao cálculo de indicador epidemiológico ou operacional.

N.º - Anotar o número da notificação atribuído pela unidade de saúde para identificação do caso. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.

1. Este campo identifica o tipo de notificação, informação necessária à digitação. Não é necessário preenchê-lo.
2. Nome do agravo/doença ou código correspondente estabelecido pelo Sinan (CID 10) que está sendo notificado. **CAMPO-CHAVE**.
3. Anotar a data da notificação: data de preenchimento da ficha de notificação. **CAMPO-CHAVE**.
4. Preencher com a sigla da Unidade Federada (UF) que realizou a notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
5. Preencher com o nome completo do município (ou código correspondente segundo cadastro do IBGE) onde está localizada a unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou a notificação. **CAMPO-CHAVE**.
6. Preencher com o nome completo (ou código correspondente ao Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde – CNES) da unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou a notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
7. Anotar a data do diagnóstico ou da evidência laboratorial e/ou clínica da doença, de acordo com a definição de caso vigente no momento da notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
8. Preencher com o nome completo do paciente (sem abreviações). **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
9. Preencher com a data de nascimento do paciente (dia/mês/ano) de forma completa. **CAMPO DE PREENCIMENTO OBRIGATÓRIO**.
10. Anotar a idade do paciente somente se a data de nascimento for desconhecida (Ex. 20 dias = 20 D; 3 meses = 3 M; 26 anos = 26 A). Se o paciente não souber informar sua idade, anotar a idade aparente. OBS.: Se a data de nascimento não for preenchida, a idade será **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
11. Informar o sexo do paciente (M= masculino, F= feminino e I= ignorado). **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.

12. Preencher com a idade gestacional da paciente, quando gestante. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO** quando sexo F = feminino (1= 1º Trimestre, 2= 2º Trimestre, 3= 3º Trimestre, 4= Idade gestacional ignorada, 5= Não, 6= Não se aplica, 9= Ignorado).
13. Preencher com o código correspondente à cor ou raça declarada pela pessoa: (1= Branca, 2= Preta, 3= Amarela (compreendendo-se nesta categoria a pessoa que se declarou de raça amarela), 4= Parda (incluindo-se nesta categoria a pessoa que se declarou mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça), 5= indígena (considerando-se nesta categoria a pessoa que se declarou indígena ou índia). **CAMPO ESSENCIAL**.
14. Preencher com a série e grau que a pessoa está frequentando ou frequentou considerando a última série concluída com aprovação ou grau de instrução do paciente por ocasião da notificação. (0=Analfabeto; 1=1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau), 2= 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau), 3= 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau), 4= Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau), 5= Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau), 6= Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau), 7= Educação superior incompleta, 8= Educação superior completa, 9=Ignorado ou 10= Não se aplica). **CAMPO ESSENCIAL**.
15. Preencher com o número do CARTÃO ÚNICO do Sistema Único de Saúde (SUS).
16. Preencher com o nome completo da mãe do paciente (sem abreviações). **CAMPO ESSENCIAL**.
17. Preencher com a sigla da Unidade Federada (UF) de residência do paciente. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO,** quando residente no Brasil.
18. Anotar o nome do município (ou código correspondente segundo cadastro do IBGE) da residência do paciente ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO,** quando UF for digitada.
19. Anotar o nome do distrito de residência do paciente. **CAMPO ESSENCIAL**.
20. Anotar o nome do bairro (ou código correspondente segundo cadastro do Sinan) de residência do paciente ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto. **CAMPO ESSENCIAL**.
21. Anotar o tipo (avenida, rua, travessa, etc) e nome completo ou código correspondente do logradouro da residência do paciente, se notificação individual ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto. Se o paciente for indígena, anotar o nome da aldeia. **CAMPO ESSENCIAL**.
22. Anotar o número do logradouro da residência do paciente, se notificação individual ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto. **CAMPO ESSENCIAL**.
23. Anotar o complemento do logradouro (ex. Bloco B, apto 402, lote 25, casa 14, etc). **CAMPO ESSENCIAL**.
24. Caso esteja sendo utilizado o georreferenciamento, informar o local que foi adotado para o campo Geocampo1 (ex. Caso o município esteja usando o Geocampo1 para informar a quadra ou número, nele deve ser informado o número da quadra ou número).
25. Caso esteja usando georreferenciamento, informar o local que foi adotado para o campo Geocampo2.
26. Anotar o ponto de referência para localização da residência do paciente, se notificação individual ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto (perto da padaria do João) **CAMPO ESSENCIAL**.

27. Anotar o código de endereçamento postal do logradouro (avenida, rua, travessa, etc) da residência do paciente, se notificação individual ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto. **CAMPO ESSENCIAL**.
28. Anotar DDD e telefone do paciente, se notificação individual ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto. **CAMPO ESSENCIAL**.
29. Zona de residência do paciente, se notificação individual ou do local de ocorrência do surto, se notificação de surto por ocasião da notificação (Ex. 1= área com características estritamente urbana, 2= área com características estritamente rural, 3= área rural com aglomeração populacional que se assemelha à uma área urbana). **CAMPO ESSENCIAL**.
30. Anotar o nome do país de residência quando o paciente notificado residir em outro país. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
31. Preencher com o número do prontuário do paciente na Unidade de Saúde onde se realiza o tratamento.
32. Informar a atividade exercida pelo paciente no setor formal, informal ou autônomo ou sua última atividade exercida quando paciente for desempregado. O ramo de atividade econômica do paciente refere-se às atividades econômicas desenvolvidas nos processos de produção do setor primário (agricultura e extrativismo); secundário (indústria) ou terciário (serviços e comércio).
33. Preencher com o código correspondente à situação de entrada do paciente na Unidade de Saúde. O item TRANSFERÊNCIA refere-se àquele paciente que comparece a esta Unidade de Saúde para dar continuidade ao tratamento iniciado em outra Unidade de Saúde, desde que não tenha havido interrupção do uso da medicação por mais de 30 dias. Neste último caso, o tipo de entrada deve ser "Reingresso após abandono". Os conceitos de "Caso Novo" e "Recidiva" estão referidos no Manual de Normas Técnicas da Tuberculose. A opção "Não Sabe" deve ser assinalada quando o paciente não souber fornecer informações. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
34. Preencher com o código correspondente se o paciente é institucionalizado. Em caso de cumprimento de pena em hospital psiquiátrico, marcar opção 2 (presídio). **CAMPO ESSENCIAL**.
35. Preencher com o código correspondente o resultado da teleradiografia de tórax ou abreugrafia (o código 3 diz respeito a outras alterações que não são compatíveis com a tuberculose) por ocasião da notificação. **CAMPO ESSENCIAL**.
36. Preencher com o código correspondente o resultado do teste tuberculínico por ocasião da notificação:
    1 - Não reator (0 - 4mm)
    2 - Reator fraco (5 - 9mm)
    3 - Reator forte (10mm ou mais)
    4 - Não realizado
37. Preencher com o código correspondente segundo a forma clínica da tuberculose (pulmonar exclusiva, extrapulmonar exclusiva ou pulmonar + extrapulmonar) por ocasião da notificação. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**

38. Preencher com o código correspondente à localização extrapulmonar da tuberculose nos casos em que o paciente apresente a forma clínica igual a 2 ou 3. O item OUTRAS refere-se às formas extrapulmonares que não estão listadas no campo da ficha. Caso o paciente apresente mais de uma localização extrapulmonar, preencher a segunda casela do campo. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**, quando o campo 37 = 2 ou 3.
39. Preencher com o código correspondente do agravo presente no momento da notificação do caso. Se agravo associado for 1 (AIDS), o campo 44 é automaticamente preenchido 1 (positivo). **CAMPO ESSENCIAL**.
40. Preencher com o código correspondente o resultado da baciloscopia de escarro para Baar (Bacilo álcool-ácido resistentes) realizada em amostra para diagnóstico. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
41. Preencher com o código correspondente o resultado da baciloscopia de outro material para Baar realizada em amostra para diagnóstico. **CAMPO ESSENCIAL**.
42. Preencher com o código correspondente o resultado da cultura de escarro para *M. tuberculosis* realizada em amostra para diagnóstico. **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
43. Preencher com o código correspondente o resultado da cultura de outro material para *M. tuberculosis* realizada em amostra para diagnóstico.
44. Preencher com o código correspondente o resultado da sorologia para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). **CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO**.
45. Preencher com o código correspondente o resultado do exame histopatólogico para diagnóstico de TB (biópsia). **CAMPO ESSENCIAL.**
46. Preencher com a data de início do tratamento atual na unidade de saúde que está notificando o caso. **CAMPO ESSENCIAL.**
47. Preencher com o código correspondente as drogas que estão sendo utilizadas no esquema de tratamento prescrito Listar no quadro OUTRAS drogas utilizadas nos esquemas alternativos (Ex. OFLOXACINA + RIFABUTINA). **CAMPO ESSENCIAL.**
48. Preencher com o código correspondente se o paciente está em tratamento supervisionado para a tuberculose (conforme norma do PNCT/MS) (1= sim, 2= não ou 9= ignorado). **CAMPO OBRIGATÓRIO**.
49. Informar o número de contatos do paciente registrados. **CAMPO OBRIGATÓRIO**.
50. Informar se o paciente adquiriu a doença em decorrência do processo de trabalho, determinada pelos ambientes ou condições inadequadas de trabalho (contaminação acidental, exposição ou contato direto) (1= sim, 2= não ou 9= ignorado). **CAMPO ESSENCIAL.**

Observações: informar as observações necessárias para complementar à investigação. Informar o nome do município/unidade de saúde responsável por esta investigação.

Informar o código da unidade de saúde responsável por esta investigação.

Informar o nome completo do responsável por esta investigação. ex: Mário José da Silva

Informar a função do responsável por esta investigação. ex: Enfermeiro

Registrar a assinatura do responsável por esta investigação.

Anexo B

Programa Nacional de Controle da Tuberculose

Instruções para o preenchimento do Livro de Registro de Pacientes de Tuberculose e Acompanhamento do Tratamento

Considerações gerais

Este Livro de *Registro e Acompanhamento de Tratamento dos Casos de Tuberculose* é um instrumento de informação oficial do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (PNCT/SVS/MS). Deve ser utilizado como fonte de dados da unidade de saúde local e também como ferramenta para base de cálculo de indicadores operacionais e epidemiológicos. Sendo de caráter confidencial, os dados aqui contidos devem ser adequados e cuidadosamente protegidos contra danos e extravios. Devem ser registrados apenas os dados dos pacientes que tiverem seu diagnóstico firmado segundo definição de caso de tuberculose, conforme o Guia de Vigilância Epidemiológica – Tuberculose-Funasa/MS, 2002[1].

Os dados fornecidos pelo livro devem alimentar a Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose, assim como o Boletim de Acompanhamento de Casos de Tuberculose, ambos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Ao final de cada mês, deverá ser feita a consolidação dos dados e análise dos casos atendidos na unidade de saúde.

No final de cada mês, deixar um espaço de três linhas antes de iniciar o mês seguinte.

Onde houver a possibilidade de tratar os casos de pacientes multirresistentes (TBMR), estes devem ser registrados no sistema próprio de informação da TBMR.

Como preencher as colunas

IDENTIFICAÇÃO

Nº do Prontuário (Nº do Pront.)
Registrar o número do prontuário do paciente na unidade de saúde.

Nº do Sinan
Registrar o número do Sinan correspondente à ficha de notificação do paciente.

Nome do paciente
Registrar de forma legível o nome completo do paciente.

Idade
Registrar a idade do paciente em anos completos. Nos menores de 1 ano, registrar a idade em meses, colocando a letra *m* após o mês registrado em número. Ex.: 6 *m* (meses).

Sexo
Assinalar:
M para masculino
F para feminino

EXAMES DE DIAGNÓSTICO

Baciloscopia de escarro (Bacil. de escarro)
Transcrever o resultado da primeira amostra da baciloscopia na primeira coluna e da segunda amostra na coluna correspondente, de acordo com o seguinte critério:
+, ++, +++ para os positivos
NEG para os negativos
N/Re quando o exame de baciloscopia não for realizado

Cultura
Registrar resultado:
cultura do escarro – na primeira coluna;
cultura de outros espécimes (urina, líquidos, sangue, tecidos, etc.) – na coluna "Outros".
Assinalar:
POS para o positivo
NEG para negativo
N/Re quando não realizada

PPD
Registrar o resultado da prova tuberculínica usando a sigla:
NR (0 a 4mm) para não reator
RF (5 a 9mm) para reator fraco
RF (10mm e mais) para reator forte
N/Re quando não realizada

Histopatologia
Registrar:
POS quando o resultado do exame histopatológico acusar a presença de BAAR;
SUG quando o resultado referir achados sugestivos de tuberculose;
NEG quando os achados não forem sugestivos de tuberculose;
N/Re quando não realizado.

RX do Tórax
Registrar:
N – quando o aspecto radiológico for normal;
S – quando a imagem radiológica for sugestiva/suspeita de tuberculose;
SEQ – seqüela, quando apresentar imagem radiológica sugestiva de lesão cicatricial;
OP – quando houver imagem sugestiva de outra patologia não tuberculosa;
N/Re – quando o RX não for realizado.

Outros exames
Transcrever um outro tipo de exame que foi utilizado para auxiliar no diagnóstico:
BIO – para a Bioquímica;
US – para Ultra-sonografia;
T – para Tomografia;
RXO – para RX de outros orgãos;
BAAR OE – para pesquisa de BAAR em outros espécimes: lavado gástrico, lavado brônquico, urina, fluidos orgânicos, pus, etc.;
N/Re – quando não realizado.

HIV
Registrar:
POS quando o resultado da sorologia para HIV for positiva
NEG quando negativa
N/Re quando não realizado

[1] BRASIL. Ministério da Saúde; Fundação Nacional de Saúde. *Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília, 2002.

FORMA CLÍNICA

Pulmonar

Registrar:

- P+ para tuberculose pulmonar positiva
- P- para tuberculose pulmonar negativa
- P quando não realizada a baciloscopia

Extrapulmonar

Assinalar a localização conforme categorização do Sinan e Guia de Vigilância Epidemiológica – Tuberculose – Funasa/MS (2002):

- PL pleural
- Gp ganglionar periférica
- Oa osteoarticular
- Oc ocular
- Gu gênito-urinária
- Me meningite
- Mi miliar
- O outras localizações

TIPO DE ENTRADA

Registrar:

- CN caso novo
- RR retratamento por recidiva
- RA retorno após abandono
- RF retratamento nos casos de falência

TRATAMENTO

Esquema

Registrar:

- I para os casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar;
- II para a forma meningoencefálica;
- IR para os casos de retratamento por recidiva ou retorno após abandono do Esquema I;
- III para os casos de falência aos esquemas I e IR;
- EE para esquemas especiais.

Data de início

Registrar a data do início do tratamento (dia, mês e ano). Em caso de paciente transferido, registra-se a data do início do tratamento na unidade de origem.

Forma de tratamento (Forma de trat.)

Assinalar:

- S tratamento supervisionado
- A auto-administrado

Considera-se tratamento supervisionado quando a observação da tomada dos medicamentos for realizada pelo menos três vezes por semana, na primeira fase, e duas vezes por semana na segunda fase (segundo as normas do Ministério da Saúde).

BACILOSCOPIA DE ACOMPANHAMENTO

MÊS

Registrar o resultado na coluna correspondente ao mês de tratamento em que o exame foi realizado. Transcrever o resultado da baciloscopia de acordo com o seguinte critério:

- +, ++, +++ para os positivos
- NEG para os negativos
- N/Re quando não realizada

SITUAÇÃO DE ENCERRAMENTO

Motivo

Cura

Será dada a alta por cura quando os pacientes pulmonares, inicialmente positivos, apresentarem, durante o tratamento, pelo menos duas baciloscopias, negativas: uma na fase de acompanhamento e outra no final do tratamento.

Completou o tratamento (CT)

Será dada alta após completar o tratamento com base em critérios clínicos e radiológico:

- quando o paciente não tiver realizado o exame de escarro por ausência de expectoração e tiver alta com base em dados clínicos e exames complementares;
- nos casos de tuberculose pulmonar inicialmente negativos;
- nos casos de tuberculose extrapulmonares.

Êxito do tratamento (Ex. trat.)

É a soma dos casos de cura mais os casos que completaram o tratamento

Abandono (Aband.)

Será dado ao doente que deixou de comparecer à unidade por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista para seu retorno. Nos casos de tratamento supervisionado, o prazo de 30 dias é contado a partir da última tomada da droga.

Transferência (Transf.)

Será dada quando o doente for transferido para outro serviço de saúde.

A transferência deve ser efetuada por documento específico com informações sobre o diagnóstico e o tratamento realizado até aquele momento. Deve-se buscar a confirmação de que o paciente compareceu à unidade de saúde para a qual foi transferido, bem como o resultado do tratamento no momento da avaliação de coorte.

Deverá ser assinalado no campo Observações se a transferência é para o mesmo município (outra unidade de saúde), para outro município (mesma UF), para outro estado ou para outro país.

Óbito

Será dado por ocasião do conhecimento da morte do paciente durante o tratamento. Deverá ser assinalado no campo Observações se o óbito ocorreu por tuberculose ou por outras causas.

Falência (Fal.)

Será dada quando houver persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. São também classificados como falência os doentes que no início do tratamento são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação até o quarto mês, ou aqueles com positividade inicial seguida de negativação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

Mudança de Diagnóstico (M. Diag.)

Será dada quando for constatado erro de diagnóstico de tuberculose.

Data

Registrar a data do encerramento (dia, mês e ano).

NÚMERO DE CONTATOS

Registrados (Reg.)

Anotar o número total de pessoas que coabitam com um paciente com tuberculose. Esta informação deve ser solicitada e registrada no momento da primeira consulta.

Examinados (Exam.)

Anotar o número de pessoas que coabitam com um paciente com tuberculose que foram examinados na unidade de saúde, segundo as normas do Ministério da Saúde.

OBSERVAÇÕES

Registrar ocorrências não especificadas, como:

Intolerância medicamentosa, interrupção do tratamento por irregularidade (justificar), hospitalização, resultado de RX para encerramento do caso, data da mudança de esquema terapêutico, toxicidade ou falência, se o paciente é institucionalizado (presídio, asilo, orfanato, hospital psiquiátrico ou outro), informação de agravos associados e outras situações não constantes na planilha.

> **Atenção**
>
> 1. Quando for colocado o resultado da cultura de outros espécimes, especificar em observações qual o tipo de espécime.
> 2. Quando o caso for encerrado por falência, o paciente deverá ser novamente registrado neste livro, como caso de retratamento, mantendo o mesmo número do Sinan.

Unidade de Saúde ______________ Município ______________ UF ______ Mês ______________ Ano ______

Identificação					Exames de diagnóstico										Forma clínica	Tipo de entrada	Tratamento			Baciloscopia de acompanhamento	Situação de encerramento		Número de contatos		Observações
					Bacil. de escarro		Cultura																		
Nº do Pront.	Nº do Sinan	Nome do paciente	Idade	Sexo	1º	2º	Escarro	Outros	PPD	Histopatologia	RX Tórax	Outros exames	HIV				Esquema	Data início	Forma de trat.	Mês	Motivo	Data	Reg.	Exam.	
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			
																		__/__/__		01 02 03 04 05 06 / 07 08 09 10 11 12		__/__/__			

Anexo C

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial - GAL

Requisição de Exame

REQUISIÇÃO

1 Nº Requisição:
2 Unidade de Saúde (ou outra fonte):*
3 CNES:*
4 Município de Atendimento:
5 Código IBGE:*
6 UF:
7 Nome do Profissional de Saúde:*
8 Registro Conselho/Matrícula:*
9 Assinatura:
10 Data de Solicitação:*
11 Data dos Primeiros Sintomas:
12 Caso: 1 - Suspeito 2 - Comunicante 3 - Acompanhamento 4 - Controle 5 - Óbito 6 - Caso grave 7 - Surto 8 - Diagnóstico 9 - Ignorado
13 Tratamento: Quantidade: 1 - Dia 2 - Semana 3 - Mês 4 - Ano 9 - Ignorado
14 Etapa de Tratamento: 1 - Pretratamento 2 - Tratamento 3 - Retratamento 4 - Avaliação de Resistência 9 - Ignorado
15 Paciente Tomou Vacina? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
16 Data da Última Dose:
17 Vacina?
18 Finalidade: 1 - Campanha 2 - Inquérito 3 - Investigação 4 - Programa 5 - Protocolo 6 - Projeto 9 - Ignorado
Especifique:

PACIENTE

19 Nome do Paciente:*
20 Data de Nascimento:*
21 Idade:* Quantidade: 1 - Hora(s) 2 - Dia(s) 3 - Mês(s) 4 - Ano(s)
22 Sexo:* M - Masculino F - Feminino I - Ignorado
23 Idade Gestacional: 1 - 1º Trim. 2 - 2º Trim. 3 - 3º Trim. 4 - Ignorada 5 - Não 6 - Não se Aplica 9 - Ignorado
24 Nacionalidade:
25 Raça/Cor: 1 - Branca 2 - Preta 3 - Parda 4 - Amarela 5 - Indígena 99 - Sem Informação
26 Etnia:
27 Nome da Mãe:
28 Documento 1: 1 - RG 2 - CPF 3 - CNH 4 - CNS 5 - CNASC 6 - PRONT 7 - INFOPEN Número:
29 Documento 2: 1 - RG 2 - CPF 3 - CNH 4 - CNS 5 - CNASC 6 - PRONT 7 - INFOPEN Número:
30 Logradouro: (Rua, Avenida...)
31 Número:
32 Complemento do Logradouro:
33 Ponto de Referência:
34 Bairro:
35 Município de Residência:*
36 Código IBGE:*
37 UF:
38 CEP:
39 DDD / Telefone:
40 Zona: 1 - Urbana 2 - Periurbana 3 - Rural 4 - Silvestre 9 - Ignorada
41 País (Se reside fora do Brasil):*

AMOSTRA / EXAME

42 Exame Solicitado:*	43 Material Biológico:*	44 Localização:	45 Amostra:* (1ª, 2ª, 3ª, Única)	46 Mat. Clínico: 1 - IN 2 - IB 3 - LM 4 - MTB 5 - MTV 6 - FF 7 - FA 8 - FO 9 - BF 10 - PF	47 Data da coleta:*	48 Hora da coleta:	49 Usou medicamento antes da data da coleta?
							1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Especifique: Data início do uso:
							1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Especifique: Data início do uso:
							1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Especifique: Data início do uso:
							1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Especifique: Data início do uso:
							1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado Especifique: Data início do uso:

SINAN

50 Agravo/Doença:
51 CID 10:*
52 Nº Notificação do SINAN:*
53 Data de Notificação:*
54 Unidade de Saúde Notificante:
55 CNES*
56 Município de Notificação:
57 Código IBGE*
58 UF:

DADOS COMPLEMENTARES

59 Dados Clínicos/Laboratoriais:

*Campo de preenchimento obrigatório

Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)

Instruções para preenchimento da requisição de exame

1. Número da requisição gerado pelo sistema após o cadastro. (**OBRIGATÓRIO**). Caso ainda não tenha sido cadastrada (**NÃO OBRIGATÓRIO**).
2. Unidade de Saúde ou outra fonte que solicita exame(s) da rede de laboratórios: Nome completo e sem abreviaturas.
3. Número do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde – CNES (**OBRIGATÓRIO**).
4. Nome do município de atendimento da Unidade de Saúde ou de outra fonte responsável pela solicitação de exame(s).
5. Código do IBGE correspondente. (**OBRIGATÓRIO**).
6. Sigla da Unidade da Federação da Unidade de Saúde ou outra fonte responsável pela solicitação de exame(s).
7. Nome completo do profissional de saúde responsável pela solicitação de exame(s) sem abreviaturas. (**OBRIGATÓRIO**).
8. Abreviatura/número do conselho ou matrícula do profissional de saúde (**OBRIGATÓRIO**). Ex: CRM/RJ 1234.
9. Assinatura e carimbo do profissional de saúde responsável pela solicitação de exame(s).
10. Data da solicitação de exame(s) (**OBRIGATÓRIO**). No formato **dd/mm/aaaa**.
11. Data dos primeiros sintomas – data que surgiram os primeiros sintomas do paciente. No formato **dd/mm/aaaa**.
12. Classificação do tipo de caso: 1 – Suspeito (diagnóstico para definição de doença/agravo); 2 – Comunicante (paciente teve contato familiar, sexual com um caso); 3 – Acompanhamento (paciente em tratamento de doença/agravo); 4 – Controle (controle de tratamento de doença/agravo finalizado); 5 – Óbito (diagnóstico para esclarecimento de causa mortis); 6 – Caso grave (paciente em estado grave, internado ou não); 7 – Surto (esclarecimento de ocorrência de doença/agravo em área restrita); 8 – Diagnóstico (paciente para confirmação da doença/agravo) e 9 – Ignorado.
13. Tratamento – informar o tempo de tratamento que o paciente encontra-se na data da solicitação do exame (s). (Exemplo: 10 dias = >deve ser informado na lacuna quantidade o número "10", e na segunda lacuna o item correspondente à opção "1", que significa dia.
14. Etapa de tratamento – corresponde à etapa em que o paciente encontra-se na data da solicitação do exame (s), podendo ser: 1 - Pré-tratamento (sem tratamento); 2 -Tratamento (sob medicação); 3 - Retratamento (iniciado novamente o tratamento ou troca de esquema de tratamento); 4 - Avaliação de resistência (paciente com resultados laboratoriais sugestivo a resistência) e 9 – Ignorado.
15. O paciente tomou vacina? – O campo deve ser preenchido, após verificar no cartão de vacina, se o paciente já foi vacinado contra o agravo/doença suspeita ou confirmado conforme solicitação de exame (s). **1 – Sim; 2 – Não e 9 – Ignorado**.

16 e 17. Data da última dose da vacina contra agravo/doença suspeita ou confirmada que o paciente tomou no formato **dd/mm/aaaa**. Especifique o tipo da vacina.

18. Finalidade da requisição: 1 – Campanha (evento investigatório com período definido para doença/agravo específico); 2 – Inquérito (investigação contínua ao longo do tempo para doença/agravo específico); 3 – Investigação (aplicável a doenças/agravos em período e área definidos, em eventos inesperados ou programados, como surtos ou sentinelas); 4 – Programa (eventos investigativos ligados a ações de programas específicos das esferas governamentais); 5 – Protocolo (investigação diagnóstica definida por instituição ou esfera governamental, para definição de perfil diferencial ligado à doença/agravo principal); 6 – Projeto (investigação de doença/agravo ligado a pesquisa) e 9 – Ignorado. Especificar o nome da finalidade (Nível Nacional ou Estadual).
19. Paciente: nome completo e sem abreviatura. (**OBRIGATÓRIO**).
20. Data de nascimento do paciente no formato **dd/mm/aaaa**.
21. Idade do paciente. Este campo deve ser preenchido somente se a data de nascimento for desconhecida. (Ex. 10 dias => deve ser informado na lacuna quantidade o número "10" e na segunda lacuna o item correspondente à opção "2", que significa dia). **1 – Hora(s); 2 – Dia(s); 3 – Mês(s) e 4 – Anos.** (**OBRIGATÓRIO**).
22. Sexo do paciente. **F – Feminino; M – Masculino e I – Ignorado**. (**OBRIGATÓRIO**)
23. Idade Gestacional. Sendo o paciente do sexo feminino, informar o período gestacional em que a paciente se encontra, no momento da ocorrência do agravo/doença. Sendo o paciente do sexo masculino, informar a opção 6 – não se aplica.
24. Nacionalidade: país de origem do paciente.
25. Raça/Cor: **1 – Branca; 2 – Preta; 3 – Parda; 4 – Amarela; 5 – Indígena e 99 – Sem informação**.
26. Etnia: Caso o campo 25 seja preenchido pela opção indígena, automaticamente aparece a tabela de etnia.
27. Nome da mãe: Informar o nome completo e sem abreviações.

28 e 29. Documento: Este campo deve ser preenchido informando na primeira lacuna o tipo de documento e em seguida seu número. (Ex. CPF: 777.888.999.00 => deve ser informado o item correspondente à opção "2", que significa CPF e segunda lacuna o número 555.555.555.55). **1 – RG – Carteira de Identidade; 2 – CPF – Cadastro de Pessoa Física; 3 – CNH – Carteira Nacional de Habilitação; 4 - CNS – Cartão Nacional de Saúde; 5 – CNASC – Certidão de Nascimento; 6 – PRONT – Prontuário e 7 – INFOPEN - Sistema de Informações Penitenciárias**.

30. Logradouro (rua, avenida...) do paciente.
31. Número (apartamento, casa) do logradouro do paciente.
32. Dados complementares do logradouro do paciente.
33. Ponto de referência para auxiliar na localização do logradouro do paciente.
34. Bairro do logradouro do paciente.
35. Município do logradouro do paciente.

36. Código do IBGE correspondente (**OBRIGATÓRIO**).
37. Sigla da Unidade de Federação do logradouro do paciente.
38. CEP - Código de endereçamento postal do logradouro (avenida, rua, travessa, etc) do paciente.
39. Código da localidade e o telefone para contato do paciente. (**DDD e número do telefone**).
40. Classificação da zona do logradouro do paciente. **1 – Urbana; 2 – Periurbana; 3 – Rural; 4 – Silvestre e 9 – Ignorado**.
41. País do logradouro do paciente. Se residente fora do Brasil preenchimento do País. (**OBRIGATÓRIO**).
42. Informar o(s) exame(s) laboratorial (is) solicitado(s) para o paciente (**OBRIGATÓRIO**) pelo profissional de saúde.
43. Material Biológico (amostra enviada): Informar o(s) tipo(s) de material(is) biológicos(s) enviado(s) para o(s) exame(s) solicitado(s) para o paciente (**OBRIGATÓRIO**).
44. Informar caso o material biológico requeira localização, a parte do corpo de onde a amostra foi coletada. **Ex. Abdômen, Braço direito**.
45. Informar o(s) número(s) da(s) amostra(s) coletada(s) para o paciente. 1ª – 1ª amostra; 2ª – 2ª amostra; nª – nª amostra e U – Única (**OBRIGATÓRIO**).
46. Material Clínico em que a amostra foi enviada: **1- IN – Amostra *in natura*; 2 - IB – Isolado Bacteriano; 3 - LM – Lâmina; 4 - MTB – Meio de Transporte Bacteriano; 5 - MTV – Meio Transporte Viral; 6 - FF – Fixado em Formol; 7 - FA – Fixado em Álcool; 8 - FO – Fixado em Outros; 9 - BP – Bloco de Parafina e 10 - PF – Em Papel de Filtro**.
47. **Data da Coleta**. Informar a data em que a(s) amostra(s) foi coletada(s) (**OBRIGATÓRIO**). No formato **dd/mm/aaaa.**
48. Hora da Coleta. Informar a hora em que a(s) amostra(s) foi coletada(s). **No formato hh:mm Ex. 12h 54min.**
49. Informar se o paciente usou medicamento antes da data de coleta. 1 – Sim; 2 – Não e 9 – Ignorado Caso a informação seja 1 - Sim, Especificar e a data de início do uso do medicamento.
50. Informar o nome do agravo/doença conforme ficha de investigação do Sinan. (**PREENCHIMENTO APENAS PARA CASOS NOTIFICADOS**).
51. Informar o código correspondente estabelecido pelo Sinan do CID 10, conforme descrito na ficha de investigação do Sinan (**OBRIGATÓRIO PARA CASOS NOTIFICADOS**).
52. Preencher com o número da notificação atribuído pela unidade de saúde ou outra fonte conforme descrito na ficha de investigação do Sinan (**OBRIGATÓRIO PARA CASOS NOTIFICADOS**).
53. Informar a data da notificação conforme descrito na ficha de notificação Sinan no formato **dd/mm/aaaa** (**OBRIGATÓRIO PARA CASOS NOTIFICADOS**).
54. Nome completo da Unidade de Saúde ou outra fonte que realizou a notificação.

55. Informar o código correspondente ao Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde – CNES (**OBRIGATÓRIO PARA CASOS NOTIFICADOS E DIFERENTES DA UNIDADE SOLICITANTE**).
56. Nome completo do município onde está localizada a unidade de saúde ou outra fonte notificadora que realizou a notificação.
57. Código do IBGE (**OBRIGATÓRIO PARA CASOS NOTIFICADOS E DIFERENTES DO MUNICÍPIO DE ATENDIMENTO**).
58. Sigla da Unidade de Federação da Unidade de Saúde ou outra fonte que realizou a notificação no Sinan (**OBRIGATÓRIO PARA CASOS NOTIFICADOS E DIFERENTES DA UNIDADE DE FEDERAÇÃO**).
59. Dados **Clínicos / Observações**: informar dados clínicos/ laboratoriais adicionais que auxiliam no diagnóstico laboratorial.